

**ERSTELLUNG EINES MODELLS ZUR
EXPERIMENTELLEN EXTRAKORPORAL
INDUZIERTEN GANZKÖRPERHYPERTHERMIE
AM TUMORTRAGENDEN KANINCHEN -
- HÄMATOLOGISCHE UND SEROLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN**

FRANZ - JOSEF DROSTE

~~1987-1988~~

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0069

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel
angefertigt unter Leitung von
Privatdozent Dr. med. vet. Dr. med. habil. Wolf Erhardt
und aus der Medizinischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität München
Lehrstuhl für Innere Krankheiten
des Pferdes und der kleinen Haustiere
sowie für Gerichtliche Tiermedizin
Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Wilfried Kraft

ERSTELLUNG EINES MODELLS
ZUR EXPERIMENTELLEN
EXTRAKORPORAL INDUZIERTEN GANZKÖRPERHYPERTHERMIE
AN TUMORTRAGENDEN KANINCHEN -
- HÄMATOLOGISCHE UND SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität München

von

Franz - Josef Droste

aus

Suttrop

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: ----- Prof. Dr. H. Zucker -----

Referent: ----- Prof. Dr. W. Kraft -----

Korreferent: ----- Prof. Dr. E. Dahme -----

Tag der Promotion: ----- 27. Februar 1987 -----

Meiner Frau

1.	Einleitung	1
2.	Schrifttum	2
2.1.	Bedeutung der Wärme in der Tumorthherapie; ein historischer Rückblick	2
2.2.	Derzeitiger Stand der Therapiemöglichkeiten bei malignen Tumoren	4
2.2.1.	Chirurgische Exzision	5
2.2.2.	Lokale Überwärmung	5
2.2.3.	Röntgen - Bestrahlung	7
2.2.4.	Ganzkörperhyperthermie	8
2.3.	Wirkungsmechanismus der Hyperthermie auf Zellen und Tumoren	11
2.4.	Der VX ₂ - Tumor des Kaninchens	12
2.4.1.	Tumorcharakterisierung	12
2.4.2.	Tumorstadium	13
2.4.3.	Wärmewirkung auf den VX ₂ - Tumor	13
3.	Eigene Untersuchungen	14
3.1.	Zielsetzung	14
3.2.	Material und Methoden	15
3.2.1.	Tiere und Tierhaltung	15
3.2.2.	Vorversuche und Gruppeneinteilung	15
3.2.3.	Versuchsaufbau und Durchführung	18
3.2.3.1.	Tumorentnahme und Transplantation	18
3.2.3.2.	Extrakorporaler Kreislauf	19
3.2.3.3.	Präoperative Maßnahmen und Anästhesie	20
3.2.3.4.	Operationstechnik und Gefäßkanülierung	22
3.2.3.5.	Perfusionstechnik und begleitende Maßnahmen	23
3.2.4.	Blutabnahmemodus	26
3.2.5.	Blutabnahmetechnik	27
3.2.6.	Zu untersuchende laborchemische Parameter	27
3.2.7.	Statistische Berechnungen	28

4.	Ergebnisse	30
4.1.	Ergebnisse der Vorversuche	30
4.2.	Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse der Hauptversuche sowie deren Beschreibung	32
4.2.1.	Harnstoff - N, Kreatinin, Bilirubin	33
4.2.1.1.	Harnstoff - N	34
4.2.1.2.	Kreatinin	35
4.2.1.3.	Bilirubin gesamt	35
4.2.2.	Elektrolyte	36
4.2.2.1.	Kalium	38
4.2.2.2.	Natrium und Chlorid	38
4.2.2.3.	Kalzium	39
4.2.3.	Lactat, Protein, Fibrinogen, Glucose	40
4.2.3.1.	Lactat	41
4.2.3.2.	Protein gesamt	42
4.2.3.3.	Fibrinogen	42
4.2.3.4.	Glucose	43
4.2.4.	Hämatologische Parameter	44
4.2.4.1.	Erythrozyten	45
4.2.4.2.	Leukozyten	46
4.2.4.3.	Thrombozyten	46
4.2.4.4.	Hämoglobin und Hämatokrit	47
4.2.5.	Enzyme	48
4.2.5.1.	GOT und GPT	49
4.2.5.2.	Alkalische Phosphatase	50
4.2.5.3.	Gamma GT	50
4.2.6.	Säure - Basen - Haushalt	51
4.2.6.1.	pH - Wert	53
4.2.6.2.	Arterieller O_2 - Partialdruck	53
4.2.6.3.	Arterieller CO_2 - Partialdruck	54
4.2.6.4.	Arterielltes Bikarbonat	54
4.2.6.5.	Arterieller Base - Excess	55

	Seite
5.	Diskussion 56
5.1.	Versuchsmodell und VX ₂ - Tumor 56
5.2.	Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin 58
5.2.1.	Harnstoff - Stickstoff 58
5.2.2.	Kreatinin 59
5.2.3.	Bilirubin gesamt 59
5.3.	Elektrolyte 60
5.4.	Protein gesamt 62
5.5.	Blutzucker und Lactat 62
5.6.	Hämatologische Parameter 64
5.6.1.	Fibrinogen 64
5.6.2.	Erythrozyten 64
5.6.3.	Leukozyten 65
5.6.4.	Thrombozyten 65
5.6.5.	Hämoglobin 66
5.6.6.	Hämatokrit 66
5.7.	Enzyme 66
5.7.1.	GOT und GPT 66
5.7.2.	Alkalische Phosphatase 67
5.7.3.	Gamma GT 68
5.8.	Säure - Basen - Haushalt 68
5.9.	Schlußbetrachtungen 69
6.	Zusammenfassung 71
6.1.	Summary 72
7.	Literaturverzeichnis 73

Verzeichnis der Abbildungen

Seite

Abb.	1: Versuchsaufbau	21
	2: Temperaturverlaufskurve	24
	3: Harnstoff	34
	4: Kreatinin	34
	5: Kalium	37
	6: Kalzium	37
	7: Natrium	37
	8: Protein gesamt	41
	9: Glucose	41
	10: Hämatokrit	45
	11: GOT	49
	12: Arterieller Sauerstoffpartialdruck	52
	13: Arteriellcs Bikarbonat	52
	14: Arterieller Base - Excess	52
	15: Wärmetoleranzkurve	57
	16: Tumorwachstum bei Kontrollkaninchen ohne Kanülierung	70
	17: Tumorwachstum bei Kaninchen mit Hyperthermie bei 42,5°C während 180 min	70

Verzeichnis der Tabellen

Tab.	1: Vorversuchsgruppen	16
	2: Gruppeneinteilung für die Hauptuntersuchungen	17
	3: Normalwerte beim Kaninchen	29
	4: Übersicht über die Vorversuche	31
	5: Hauptversuche	32
	6: Harnstoff - N, Kreatinin, Bilirubin	33
	7: Elektrolyte	36
	8: Lactat, Protein, Fibrinogen, Glucose	40
	9: Hämatologische Parameter	44
	10: Enzyme	48
	11: Säure - Basen - Haushalt	51

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
ausgew.	ausgewertet
BEa	Base Excess arteriell
Bil	Bilirubin
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ekk	extrakorporaler Kreislauf
EGK	Elektrokardiogramm
GOT	Glutamat - Oxalacetat - Transaminase
GPT	Glutamat - Pyruvat - Transaminase
γ -GT	Gamma - Glutamyl - Transferase
gr	Gramm
HCO ₃	Bikarbonat
Hk	Hämatokrit
HT	Hyperthermie
i.v.	intravenös
IZR	intrazellulärer Raum
Kan.	Kaninchen
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
l	Liter
min.	Minute
mg	Milligramm



ml	Milliliter
mm	Millimeter
nachw.	nachweisbar
NaHCO_3	Natriumbikarbonat
OP	Operation
PaCO_2	Kohlendioxydpartialdruck arteriell
PaO_2	Sauerstoffpartialdruck arteriell
pHa	pH - Wert arteriell
PGE_2	Prostaglandin E_2
SD	Standardabweichung
Std.	Stunde
Tab.	Tabelle
U/l	Units per liter
V.	Vene
$\bar{x}$	Mittelwert
μg	Mikrogramm
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

Die extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie erfährt in den letzten Jahren als adjuvantes Verfahren zur chirurgischen-, Chemo- und Strahlentherapie maligner Tumoren verstärktes Interesse. Über Jahre hinweg ist die Hyperthermie zur Behandlung von Tumorleiden nicht zuletzt infolge verbesserter Operationstechniken, moderner Radiotherapie und neuer zytostatisch wirksamer Chemotherapeutika fast in Vergessenheit geraten. Eine große Anzahl von Onkologen stehen wahrscheinlich auch heute noch der Wärmetherapie bei Tumoren ablehnend gegenüber.

Dies liegt wohl in erster Linie daran, daß Überwärmungsverfahren bereits zur Tumorthherapie am Menschen eingesetzt wurden, bevor ausreichende biologische Grundlagenkenntnisse vorlagen, so daß wertvolle Möglichkeiten für die Krebstherapie bisher ungenutzt blieben (33).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, im Rahmen eines Großprojektes ein Modell zu erstellen, um experimentell die extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie an VX₂-Tumor - tragenden Kaninchen durchzuführen. Dabei soll der Effekt, den febrile und superfebrile Temperaturen auf Organismus und Tumor ausüben anhand verschiedener Blut- und Serumwerte vor, während und nach der Hyperthermie dargestellt werden.

Die Erstellung eines Tiermodells dient zur Erforschung von Einzelfragen, die am menschlichen Patienten nicht entschieden werden können.

2. Schrifttum

2.1. Bedeutung der Wärme in der Tumorthherapie; ein historischer Rückblick

Das wahrscheinlich älteste Schriftstück über den Gebrauch der Wärme als Tumorthherapie dürfte der Edwin Smith Papyrus sein, welcher aus der Zeit um 3000 vor Christus stammt (17).

Auch die alten Griechen wissen um die heilende Wirkung der Wärme. Hippokrates, der als Verfechter der Kauterisation gilt, sagt: " Gib mir die Fähigkeit, Fieber zu erzeugen, und ich werde alle Krankheiten heilen." (46)

Um 420 v.Chr. berichtet Aristophanes über die hitzekonzentrierenden Kräfte von Linsen (brennenden Gläsern) (3). Zu den ältesten Formen der Hitzetherapie zählen die direkte Sonnenstrahlung, sonnenerhitzter Sand und Thermalbäder. Auch offene Flammen, glühende Kohlen sowie erhitztes Metall, Öl, Wachs, Getreide und Salz zeigen heilende Wirkung.

Der früheste klinische Bericht in der Neuzeit zu therapeutischen Wirkungen der Thermotherapie stammt aus dem Jahre 1866. Hierin beschreibt Busch (23) das vollständige Verschwinden eines histologisch nachgewiesenen Gesichtskarzinoms nach längerem Fieber, hervorgerufen durch eine Rotlaufinfektion.

Auch Bruns (20) beobachtet 1884 ähnliche Totalremissionen bei Melanompatienten, die mehrere Tage über 40°C Fieber haben. 1893 bestätigt Coley (26) diese Beobachtungen in einer Serie von 38 Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung nach hohem Fieber unter Erysipelen. 12 Patienten zeigen Tumorregressionen, bei 19 Patienten tritt eine deutliche Besserung ein.

Um die Jahrhundertwende gewinnt die Überzeugung von der Heilkraft hoher Körpertemperaturen auch zur Behandlung anderer chronischer Erkrankungen immer mehr Raum.

Damit ist im Jahre 1917 der Weg für Wagner - Jaureggs mutige Tat geebnet, der durch Malaria - Übertragung auf drei an progressiver Paralyse leidenden Patienten vorsätzlich zur Therapie gedachtes Fieber provoziert (132).

Die Malariatherapie ist ausgesprochen erfolgreich und findet Nachahmer in der ganzen Welt.

Gegen Ende des 19. und im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts erscheint eine Vielzahl von Veröffentlichungen in denen über wechselnde Erfolge in der Wärmetherapie berichtet wird (50, 51, 99, 111, 138).

Derartige Tumorbehandlungsmethoden erfolgen aber mit nur oberflächlicher Kenntnis der biologischen Zusammenhänge.

Mit Hyperthermie (oder Wärmestau) bezeichnet man im patho-physiologischen Sinn einen Zustand nach passiver Überwärmung des Organismus durch vermehrte Wärmezufuhr von außen bei nicht ausreichender Wärmeabgabe.

Im therapeutischen Sinne versteht man aber unter dem Begriff Hyperthermie Behandlungsverfahren, bei denen der Zustand passiver Überwärmung des Organismus oder Teile von ihm kontrolliert herbeigeführt wird. Dieser Begriff überlappt sich teilweise mit dem schon länger gebräuchlichen der Diathermie, beinhaltet aber speziell die therapeutische Überwärmung des Organismus zum Zweck der Tumorbehandlung.

Eindeutig abzugrenzen ist dagegen der Begriff des Fiebers, bei dem die erhöhte Temperatur des Körpers aktiv durch entsprechende Stoffwechselleistungen erreicht wird (21).

Denier (30), sowie Brunner - Ornstein und Randa (19) setzen in den Jahren 1936/37 erstmals Mikrowellen in der Tumorthherapie ein. Es kommt zu Remissionen von Tumoren, die sich gegenüber Röntgenstrahlen als resistent erweisen.

Creech et al. gelingt es 1958 an 24 Menschen mit infiltrierend wachsenden malignen Extremitätentumoren erstmals eine extrakorporale hypertherme Extremitätenperfusion mittels einer Herz - Lungen - Maschine durchzuführen (27). Die besonders beim Melanom erzielten langfristigen Regressionen sind so eindrucksvoll, daß damit eine neue, sehr wirksame Form der lokalen, mit Wärmezufuhr kombinierten Chemotherapie gefunden ist, die später in kaum modifizierter Form von anderen onkologischen Zentren übernommen wird (69). Grile berichtet 1962 über die Behandlung von Osteosarkompatienten (29): Nach chirurgischer Präparation des Tumors, Erhitzen desselben auf 60°C mittels Diathermie und anschließender Röntgenbestrahlung kommt es zur vollständigen Nekrose des Knochentumors. Die von Cavaliere et al. 1967 an 22 Tumorpatienten durchgeführte hypertherme Extremitätenperfusion zeigt eindeutige Erfolge (25). Allerdings sollte nicht verschwiegen werden, daß es aufgrund schwerer Komplikationen zu 6 Todesfällen und drei Extremitätenamputationen kommt. Im Gegensatz zu Cavaliere et al., die bei hohen Gewebetemperaturen (bis 45°C) bis zu 6 Stunden perfundieren, erreicht die Arbeitsgruppe um Stehlin in den Jahren 1969 - 1979 durch Anwendung der milden Hyperthermie (Gewebetemperatur 40°C) eine synergetische Wirkungssteigerung der Zytostatikaperfusion bei sinkender Komplikationsrate (121, 123, 124).

2.2. Derzeitiger Stand der Therapiemöglichkeiten bei malignen Tumoren

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Behandlung maligner Tumoren zwischen lokaler und systemischer Therapie. Zu den lokalen Maßnahmen zählen die chirurgische Exzision, die lokale Überwärmung sowie die Bestrahlungstherapie. Die induzierte Ganzkörperhyperthermie ist eine Form systemischer Behandlungsmethoden, wie auch die allgemeine Zytostatikatherapie.

2.2.1. Chirurgische Exzision

Obschon davon ausgegangen werden muß, daß es auch im Frühstadium der Tumorentstehung zur Metastasenbildung kommt, ist die sicherste Therapie, speziell des malignen Melanoms, trotz aller onkologischen Fortschritte nach wie vor die rechtzeitige, radikale Primärexzision (bis zu 5 cm Sicherheitsabstand, u.U. bis zur Muskelfazie), wobei Tumortyp und Eindringtiefe weitgehend über die Spätprognose mitentscheiden.

Bei größerer Eindringtiefe gilt - wenn topographisch möglich - die Mitnahme der zugehörigen Lymphabflußbahnen und regionalen Lymphknoten "in einem Stück" (En - bloc - Dissection) als optimal (69).

Tochtergeschwülste hingegen bieten kaum noch die Möglichkeit einer radikalen Exzision. Hier erscheint eine Kombinations-therapie in Verbindung mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie sinnvoll.

2.2.2. Lokale Überwärmung

Lokale, bzw. regionale Hyperthermie wird durch Ultraschall, Mikrowellen und Perfusion erreicht.

In der Vergangenheit ist sowohl experimentell, als auch klinisch wiederholt der therapeutische Nutzen der lokalen Hyperthermie nachgewiesen worden (34, 78, 83, 84, 109, 122). Cavaliere et al. (25) betreiben Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Wärmetherapie. Sie weisen die selektive Hitzeempfindlichkeit von Tumorzellen anhand tierexperimenteller Untersuchungen nach. Problematisch ist, daß sich die unterschiedliche Thermosensibilität zwischen normalen und Tumorzellen in sehr engen Grenzen bewegt (47).

1957 beginnt die Arbeitsgruppe um Stehlin maligne Extremitätenmelanome mit dem Chemotherapeutikum Melphalan zu perfundieren. Die Gliedmaße wird vom übrigen Kreislauf mittels Tourniquet isoliert.

Diese Versuche sind Grundlage für die 20 Jahre später durchgeführten hyperthermen Extremitätenperfusionen. Stehlin et al. (121, 122, 123, 124) erwärmen das Blut im extrakorporalen Kreislauf mittels Wasserbad auf $43,3^{\circ}\text{C}$. Nach Erreichen einer Temperatur von ca. 40°C im Tumorgebiet wird dem Blut ein Chemotherapeutikum zugegeben.

Die Autoren berichten von einer erhöhten Effektivität der hyperthermen gegenüber der normothermen Zytostatikaperfusion. Sie führen dies auf eine gesteigerte zytotoxische Aktivität der Lymphozyten des Patienten gegen die eigenen Melanomzellen nach Hitzeperfusion zurück.

Andere Wissenschaftler (22, 70, 77, 113) machen ähnliche Beobachtungen.

In Gießen führen Aigner und Schwemmler (2) 171 Patienten, die an malignen Melanomen und Sarkomen der Extremitäten leiden einer regionalen Perfusion zu. Bei einer Perfusions-temperatur von 42°C werden Aktinomycin D, Melphalan, N-Testosteron oder Cis-Platin eingesetzt. Es wird ca. 60 min unter Zytostatikazusatz perfundiert.

Die Autoren beobachten "häufig spektakuläre Tumoreinschmelzungen". Vorteil der extrakorporal induzierten, regional begrenzten Hyperthermie unter Zytostatikazusatz ist die selektive Überwärmung und hohe Zytostatikakonzentration am Tumorort, ohne Belastung des Gesamtorganismus.

Ultraschall wird klinisch von Lele (82), Marmor et al. (87, 88), White et al. (139) sowie von Hahn et al. (53) angewandt. Die Stanford - Gruppe um Marmor verwendet zur Gewebeerwärmung Ultraschallfelder von hoher Intensität bei Frequenzen von 1 bis 3 MHz. Im Tumorbereich werden Temperaturen um 45°C gemessen.

Die Patienten werden 6 mal 30 min lang lokal hyperthermiert. Diese Therapie erfolgt ohne Zytostatikazusatz. Es wird von kompletten oder teilweisen Tumorremissionen berichtet. Die medizinische Nutzung der Hochfrequenztechnik und der Mikrowellen bei malignen Tumoren ist mit zahlreichen biophysikalischen Problemen behaftet. Diese beziehen sich vor allem auf die feingewebliche Wärmeabsorption in unterschiedlichen Schichtdicken des Gewebes.

Bei Mikrowellen ist die Wärmeentwicklung von der unterschiedlichen Impedanz der Gewebe abhängig; Radiowellen sind technisch schwer zu fokussieren und Ultraschall reflektiert von verschiedenen Oberflächen, besonders von Knochen.

2.2.3. Röntgen - Bestrahlung

Die klassische Form der Tumorbehandlung mittels Röntgenstrahlen wird mit der Einführung der Megavolttherapie mehr und mehr in den Hintergrund gedrängt. Da die Bestrahlung nur eine lokale Maßnahme darstellt und als Einzeltherapie häufig nicht den gewünschten Erfolg bringt, wird sie fast ausschließlich in Kombination mit anderen Behandlungsformen durchgeführt.

Bereits in den Anfängen der Strahlentherapie versucht man die Wirkung der Röntgenstrahlen durch zusätzliche Hyperthermie zu optimieren (13, 93, 120, 137).

Es gilt heute als sicher, daß die Strahlenwirkung auf maligne Neoplasmen durch eine Kombination mit Hyperthermie gesteigert werden kann. Zahlreiche tierexperimentelle und Zellkultur- Untersuchungen belegen dies (43, 112, 125, 127).

Herbst und Sauer führen bis 1980 bei 62 Patienten mit überwiegend tiefliegenden Tumoren eine Kombinationsbehandlung von lokaler Hyperthermie und Megavolttherapie (Elektronenbestrahlungen 3,00 bis 4,00 Gy) durch (61). 34 von 49 auswertbaren Patienten (69 %) zeigen unter dieser Kombinationsbehandlung eine bemerkenswerte Tumorregression, bzw. überhaupt Tumorfreiheit.

Die Autoren kommen, wie auch schon andere Wissenschaftler vor ihnen, zu dem Ergebnis, daß sowohl Hyperthermie, als auch ionisierende Strahlung für sich allein keine befriedigende Wirkung in der Tumorthherapie zeigen (42, 86, 136).

Hinkelbein et al. (64) kombinieren die Radiotherapie mit einem Ganzkörper - Hyperthermie - Verfahren. Die Bestrahlung erfolgt mit 4 - MeV - Photonenstrahlen eines Linearbeschleunigers. Die Gesamtherddosen betragen 55 bis 60 Gy. Alle 9 Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen zeigen Teilremissionen.

2.2.4. Ganzkörperhyperthermie

Das Hauptproblem der Therapie maligner Tumoren stellen die disseminierten, bzw. primär systemischen Neoplasmen dar, die eine Erwärmung des ganzen Körpers erfordern. Gerade diese Spätstadien wurden und werden häufig als Indikation für Ganzkörperhyperthermieverfahren angegeben (5, 6, 60, 94, 101). Methoden, um hohe Temperaturen im Gesamtkörper zu erzielen, gibt es viele: Heißluft- und Heißwasserbäder (65, 78), heiße Wachsbad (14, 60, 101), mit heißem Wasser durchspülte Matratzen (81), Heizdecken mit gleichzeitiger Vorwärmung der Atemluft zur Verhinderung der Wärmeabgabe (94, 101), Hochfrequenzkammern und Infrarotbestrahlung (59, 74, 107) sowie die extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie mittels Wärmeaustauscher (96, 97, 98).

Die Schwierigkeit der Hyperthermiebehandlung besteht nicht darin, hohe Körpertemperaturen zu erzeugen, sondern darin, den Patienten bei den für die Tumorerstörung erforderlichen hohen Temperaturen am Leben zu erhalten (33).

Die Technik, mit warmen Paraffinbädern zu hyperthermieren wird über viele Jahre hinweg von dem Anästhesisten Pettigrew und Mitarbeitern in Edinburgh verfeinert (100, 101). Der Patient wird in eine Decke aus Polyethylen gewickelt und dann in ein Bad mit 50°C heißem Paraffin gelegt. Um den Wärmeverlust so gering wie möglich zu halten, führt man dem narkotisierten Patienten über einen isolierten Endotrachealtubus 50°C warme Atemluft zu. Die intravenöse Infusion wird auf 45°C vorgewärmt.

Pettigrew et al. hyperthermieren 51 Patienten im terminalen Krebsstadium mehrmals über eine Dauer von ca. 4 Std. auf 41,8°C. Sie beobachten Remissionen vor allem bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes und können teilweise massive Nekrosen in den Metastasen nachweisen. Diese Hyperthermie-technik kann mit Chemo- oder Strahlentherapie kombiniert werden (100, 102 - 105).

Von der Arbeitsgruppe um Parks (97, 98), werden die umfangreichsten klinischen Ergebnisse auf dem Gebiet der Ganzkörperhyperthermie vorgelegt: Die Überwärmung erreicht man durch einen extrakorporalen Kreislauf, ähnlich einem Dialyseverfahren, bei dem die Dialyseeinheit durch einen Wärmeaustauscher ersetzt ist. Das Blut wird aus der A. femoralis entnommen, extrakorporal auf 41,5° - 41,8° erhitzt und über die V. femoralis in den Körperkreislauf zurückgeführt. Die Regulierung der Bluttemperatur erfolgt über einen Computer. Als Anschlußsystem an den Körperkreislauf dient eine 8 mm weite gewellte Dacron Gefäßprothese, die End- zu -Seit an die A. und V. femoralis anastomosiert wird, um als arteriovenöser Shunt zu dienen.

Die Implantation der Prothese erfolgt einige Tage vor Hyperthermiebeginn, um eine reizlose Wundheilung zu gewährleisten. Zur Hyperthermie wird der subkutan verlegte Nebenschluß freigelegt und mit dem extrakorporalen Kreislauf verbunden.

Bei Erreichen der Solltemperatur wird dem Blut ein Zytostatikum beigemischt, oder man führt eine zusätzliche Radiotherapie durch. Die Standardbehandlung besteht, je nach Konstitution des Patienten, aus vier 6 - Stunden - Behandlungen bei 41,8°C.

Parks behandelt 139 Patienten. Bei 7 Patienten treten Totalremissionen und bei 36 partielle Remissionen auf.

1964 beginnt die Arbeitsgruppe um v. Ardenne mit Untersuchungen zur Entwicklung "eines neuen therapeutischen Prinzips der Bekämpfung des Krebses" (95). Grundlage seiner "Krebs - Mehrschritt - Therapie" (KMT) ist:

1. Die selektive optimierte Übersäuerung des Krebsgewebes (Glukoseinfusion) (6)
2. Die gleichzeitige Erzeugung einer Hyperthermietemperatur von etwa 42°C im Krebsgewebe (6)
3. Die günstige Beeinflussung des Therapiegeschehens durch Sauerstoff - Mehrschritt - Maßnahmen (6, 8)

Die selektive Krebsgewebe - Übersäuerung erreicht sie durch eine vielstündige Glukoseinfusion, die selektive Krebsgewebe - Hyperthermie durch homogenisierte Energiezufuhr nach dem zweistufigen CMT - Selectotherm - Verfahren (Dekawellen - Magnetfeld - Einrichtung) (7).

1977 gelingt v. Ardenne der Nachweis, daß der Synergismus von Hyperthermie und Übersäuerung eine selektive Blockierung der Mikrozirkulation im Krebsgewebe ermöglicht (6). Tumorzellen, die die KMT überleben, versucht v. Ardenne durch Aktivierung der körpereigenen Abwehrzellen mittels Thymusextrakt abzutöten (8).

2.3. Wirkungsmechanismus der Hyperthermie auf Zellen und Tumoren

Eine Vielzahl von Publikationen beschäftigt sich mit dem Wirkungsmechanismus der Hyperthermie in vitro und in vivo. In diesem Zusammenhang sind einige relevante Befunde erhoben worden:

- erhöhte Thermosensibilität von Tumorzellen verglichen mit normalem Gewebe (25, 49)
- durch Hyperthermie läßt sich ein relevanter Anteil der Tumorzellen zum Eintritt in den Zellteilungszyklus anstoßen. Die Wirkung der Hyperthermie ist am stärksten in der späten S- und frühen G₂- Phase (31, 74, 95)
- die Permeabilität von Tumorzellmembranen für Zytostatika erhöht sich unter Hyperthermiebedingungen (56, 128)
- hohe Temperaturen im Tumor gehen mit einer Erniedrigung des Gewebe - pH einher; die extrazelluläre Azidose begünstigt ihrerseits sowohl die Sensibilisierung der Zelle, als auch den zytotoxischen Effekt der Hyperthermie (110)
- verminderte Mikrozirkulation im Tumorgewebe als Folge extrem hoher Blutzuckerwerte (10)
- Stimulation des körpereigenen Immunsystems durch Wärmeapplikation (24, 89)
- der Einbau von Molekülen in die RNA und DNA wird bei erhöhter Temperatur gehemmt; der DNA - Repair - Mechanismus wird gestört (89, 92)
- besondere Hitzeempfindlichkeit von Tumorplasmamembranen und Lysosomen (42, 92)

2.4. Der VX₂- Tumor des Kaninchens

2.4.1. Tumorcharakterisierung

Bei dem VX₂- Experimentaltumor handelt es sich um ein transplantables, anaplastisches Karzinom, das durch bösartige Alteration der Zellen eines Virus-induzierten Pappiloms (Shope - Virus) domestizierter Kaninchen hervorgegangen ist und erstmals im Jahre 1940 von Kidd und Rous beschrieben wird (73). Schon einmal zuvor war es gelungen ein Shope - Papillom erfolgreich zu transplantieren, welches jedoch in einer zweiten Transplantationsserie verloren geht.

Die Transplantation erfolgt durch Inokulation lebender Tumorzellen, wobei der Tumorzellverband entweder rein mechanisch zerkleinert (141) oder zusätzlich enzymatisch disaggregiert werden kann (12).

Der VX₂- Tumor, der sich durch gute Übertragbarkeit, konstantes Wachstum und eine hohe Angehrate auszeichnet, ist in verschiedene Gewebe und Organe transplantierbar (37, 142).

Nach subkutaner Inokulation dringt der sich etablierende Tumor ins umgebende Gewebe ein, bis er nach einigen Tagen von Bindegewebe umgeben ist und expansiv wächst. Er metastasiert in regionale Lymphknoten und Lunge, selten in andere Parenchyme (142). Mit weiterem Wachstum ist der Tumor als derbes, kugeliges Gebilde palpierbar.

Bis zu einem Durchmesser von ca. 1,5 cm ist das Karzinom solide, danach bilden sich Herde absterbender Zellen, die schließlich zu einer umfangreichen zentralen Nekrose konfluieren.

Die Sektion zeigt ein bröckeliges, blaß - rosarotes Tumorgewebe mit drei verschiedenen Zonen (57):

1. eine schmale äußere Zone mit hoher Zellteilungsrate,
2. eine mittlere Zone mit lebensfähigen Zellen von geringer mitotischer Aktivität,
3. eine durch Ischämie bedingte nekrotische innere Zone.

Im soliden Tumor findet sich lichtmikroskopisch ein Netzwerk retikulärer Fasern, das von einer Bindegewebshülle ausgeht und Kapillaren sowie Entzündungszellen enthält. Dazwischen liegen netzartig verstreut die Tumorzellinseln (126).

2.4.2. Tumorwachstum

Etwa eine Woche nach subkutaner Inokulation ist der Tumor als kugeliges Gebilde unter der Haut palpierbar. Danach beginnt die Geschwulst rapide zu wachsen und hat nach zwei Wochen ein Gewicht zwischen 6 und 20 gr erreicht.

Zu diesem Zeitpunkt besteht der Tumor zu 84 % aus vitalem Gewebe (66). Nach der 8. Woche wächst der Tumor nur noch geringfügig. Kurze Zeit später kommt es bei den Kaninchen zur Kachexie. Die mittlere Überlebenszeit der Tumorträger liegt bei etwa 90 - 110 Tagen.

2.4.3. Wärmewirkung auf den VX_2 - Tumor

Muckle und Dickson berichten von einer selektiven Wärmeempfindlichkeit des VX_2 - Tumors (92). Eine mehrstündige Wärmeapplikation bewirkt ein Absinken der Sauerstoffaufnahme und Erlöschen der Lebensfähigkeit, während Normalgewebe nicht betroffen ist (90, 91).

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, im Rahmen eines Großprojektes ein experimentelles Modell zu erstellen, an dem die extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie in Verfahren und Auswirkungen studiert werden kann. Dabei soll in dieser Arbeit am VX₂- Tumor - tragenden Kaninchen speziell der Effekt der Hyperthermie auf Blut und Serumwerte dargestellt werden.

Untersucht werden folgende Laborparameter:

Harnpflichtige Substan-

zen und Bilirubin:

Harnstoff - Stickstoff, Kreatinin

Bilirubin gesamt,

Elektrolyte:

Kalium, Natrium, Chlorid, Calcium

Serumeiweiß:

Protein gesamt,

Plasmabestimmung:

Lactat,

Hämatologische Parameter:

Fibrinogen, Erythrozyten, Leuko-
zyten, Thrombozyten, Hämatokrit,
Hämoglobin, Blutglukose,

Enzyme:

GOT, GPT, Alk. Phosphatase,
Gamma GT,

Säure - Basen - Haushalt:

pH - Wert, PO₂, PCO₂, HCO₃,
Base Excess (Basenabweichung)

Parallel an den gleichen Tieren mit identischen Bedingungen durchgeführte Arbeiten befassen sich mit den Themen Angiographie (4), Histologie (63) und Computertomographie (133) bei hyperthermer Ganzkörperperfusion.

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Tiere und Tierhaltung

Die Untersuchungen werden an insgesamt 98 ausgewachsenen Bastardkaninchen beiderlei Geschlechts mit konventionellem Keimstatus durchgeführt.

Das Körpergewicht beträgt bei Versuchsbeginn 2,8 - 5,6 kg. Die Tiere kommen aus einer privaten Kaninchenzucht, wo sie in Drahtetagenkäfigen auf Stahlrosten unter nachfolgend genannten Bedingungen gehalten werden:

Lufttemperatur: 18 - 21°C

Luftfeuchtigkeit: 60 - 70 %

Licht: Tag - Nacht - Rhythmus max. 500 LUX

Die Nahrung besteht aus Kaninchen Standardfutter (Einmastkorn, Feldmochinger Kraftfutter, Dr. Zentz) aus Fütterungsautomaten ad libitum, sowie zusätzlich Salat, Gemüse und trockenem Brot. In den Wintermonaten von Oktober bis April erhalten die Tiere zusätzlich ein Multivitaminpräparat (Stress Vitam, Fa. Vetoquinol) zur besseren Konditionierung. Wasser steht den Kaninchen über eine Nippelselbsttränke ad libitum zur Verfügung.

3.2.2. Vorversuche und Gruppeneinteilung

Im Rahmen der Vorversuche gilt es, die Operations- und Perfusionstechnik für das Kaninchenmodell zu entwickeln.

Da in der Literatur kaum Angaben über die Ganzkörperhyperthermie beim Kaninchen zur Verfügung stehen, muß jeder einzelne Schritt z.T. in Anlehnung an die in der Humanmedizin gebräuchlichen Verfahren (79, 91) selbst erarbeitet werden, wie:

- Technik für einen extrakorporalen Kreislauf mit entsprechenden Flowraten, Perfusionsdruck, Volumenersatz, Verabreichung und Dosierung von Medikamenten wie Heparin, Beta - Blocker etc.
- Entwicklung der chirurgischen Technik zum Anschluß an den extrakorporalen Kreislauf inklusive anästhetischer Maßnahmen
- Tumorentnahme, Herstellung der Tumorzellsuspension, Tumortransplantation
- die beste Tumorlokalisation, um angiographische, computer-tomographische und histologische Untersuchungen durchführen zu können
- Technik und Zeitpunkt der Blutabnahme

Zudem ist die optimale Kombination von Hyperthermieexpositionszeit und Temperatur zu ermitteln, die von Kaninchen noch toleriert wird.

Tab. 1 Vorversuchsgruppen

Serie	Verwendung	Tieranzahl
A	Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf (Ekk) ohne Hyperthermie (HT) während 180 min.	5
B	Kaninchen mit HT bei 42°C während 180 min.	5
C	Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 60 min.	5
D	Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 120 min.	5
E	Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 180 min.	5
F	Kaninchen mit HT bei 43,0°C während 60 min.	5
-	tumortragende Kontrollkaninchen ohne Behandlung	5
-	Passagierung des Tumors	13
-	Entwicklung der Operations- und Perfusionstechnik	21

Kriterium für den Erfolg während der Vorversuche ist das Überleben der Kaninchen.

Alle fünf bei 43°C hyperthermierten Kaninchen kommen bereits während der ersten 60 Minuten der Perfusion ad exitum.

Da drei Kaninchen eine Hyperthermietemperatur von 42,5°C während 180 Minuten tolerieren und hier die deutlichsten Veränderungen am Tumor zu erwarten sind, wird diese Gruppe zusammen mit der Gruppe tumortragender Kontrollkaninchen (ohne Ekk) und der Gruppe mit extrakorporalem Kreislauf ohne Hyperthermie während 180 Minuten für die Hauptversuche übernommen. Die drei genannten Gruppen werden auf 10, 15 bzw. 19 Tiere aufgefüllt.

Tab. 2 Gruppeneinteilung für die Hauptuntersuchungen

Gruppe	Verwendung	Tieranzahl
I	unbehandelte Kontrollgruppe tumor- tragender Kaninchen	19
II	Kaninchen mit Ekk ohne HT während 180 min.	10
III	Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 180 min.	15

Zur Versuchsdurchführung wird mit den Kaninchen der Gruppe III wie unter 3.2.3.4. und 3.2.3.5. beschrieben verfahren. Die Tiere der Gruppe II unterliegen dem gleichen Procedere, jedoch unter normothermen Perfusionsbedingungen. Parallel dazu läuft eine unbehandelte Kontrollgruppe tumortragender Kaninchen, die mit Gruppe I bezeichnet wird.

3.2.3. Versuchsaufbau und Durchführung

3.2.3.1. Tumorentnahme und Transplantation

Wegen seiner guten Übertragbarkeit, des konstanten Wachstums und der geringen Spontanregression erscheint der VX₂ Experimentaltumor für die Hyperthermieversuche geeignet. Der Tumor wird als tiefgefrorene Gewebesuspension vom Deutschen Krebsforschungsinstitut in Heidelberg bezogen. Das Auftauen der Tumorsuspension erfolgt im Wasserbad, um nach seiner Verflüssigung sofort inokuliert zu werden. Die Zellsuspension wird unter sterilen Bedingungen in Dosen von jeweils 1,0 ml an 3 Stellen im Nackenbereich subkutan injiziert. Die subkutane Inokulation hat den Vorteil, daß die Tumoren im subkutanen Gewebe frühzeitig zu palpieren und mit der Schieblehre gut zu vermessen sind. Zudem bietet die Nackenregion ausreichend Platz, so daß sich drei Tumoren mit angiographisch nachgewiesener eigener Gefäßversorgung dort etablieren können (4).

Die Tumoren werden nach 14-tägigem Wachstum bei einem Durchmesser von ca. 1,5 cm von Tier zu Tier nach folgendem Vorgehen transplantiert:

Zur Tumorentnahme, die unter sterilen Kautelen durchgeführt wird, anästhesiert man das Spendertier mit Ketamin 50 mg/kg + Xylazin 4,0 mg/kg Körpergewicht intramuskulär.

Die Nackenregion wird großzügig geschoren und desinfiziert. Nach Abdecken des OP - Feldes mit einem sterilen Schlitztuch werden Haut und Faszie über dem sich vorwölbenden Tumor in Längsrichtung mittels Skalpell durchtrennt.

Der Tumor wird nun sorgfältig von Binde- und Fettgewebe freipräpariert und in eine Petrischale verbracht.

Der groben mechanischen Tumorzerkleinerung mit einer Schere schließt sich eine feingewebliche Disaggregation mittels Embryonalquetsche an (angefertigt in der Werkstatt der Experimentellen Chirurgie im Klinikum Rechts der Isar, nach einem Modell des Deutschen Krebsforschungsinstituts Heidelberg; Material: Chrom - Nickel - Stahl, Kolbenlänge 72 mm, Kolbendurchmesser 19 x 25 mm, Porengröße des Siebes 0,7 mm).

Aus den Siebporen der Embryonalquetsche tritt eine mit Tumorgewebe angereicherte Suspension aus, während das Bindegewebe durch das Metallsieb zurückgehalten wird. Diese Suspension wird mit einer Aminosäurelösung im Verhältnis 1:10 verdünnt und in sterilen 2,0 ml Einmalspritzen aufgezogen. Sie steht nun zur Transplantation zur Verfügung.

Das Spendertier wird mit einer Überdosis Pentobarbital (Narcoren^R) i.v. schmerzlos euthanasiert.

Zur Tumorinokulation wird das Empfängerkaninchen in eine Pyrogentestbox verbracht. Haut und Haare im Nackenbereich werden anschließend desinfiziert.

Mittels einer 1,4 mm Strauß Einmalkanüle werden 3 subkutane Tumor - Zellsuspension - Depots in der Nackenregion gesetzt.

3.2.3.2. Extrakorporaler Kreislauf

Die Apparatur für die extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie ist dem Dialyseverfahren ähnlich, bei dem die Dialyseeinheit durch einen Wärmeaustauscher ersetzt wird. Das Blut fließt über die A. femoralis ab, wird in einem Wärmeaustauscher erhitzt und mittels Rollerpumpe über die V. femoralis in den Körper zurückgefördert.

Die Perfusion wird durch eine Rollerpumpe (Fa.Stöckert München) mit einem konstanten Flow^{*} von 10 - 15 ml/min aufrechterhalten. Die Temperierung des Perfusats erfolgt in einer Wärmeaustauschervorrichtung (Haake E 52), die aus einem Wasserbad besteht und über einen Thermostat gesteuert wird.

*Flow = Durchfluß

Der Anschluß an den Körperkreislauf erfolgt über 25 cm lange Gefäßkatheter (Braun Melsungen). Der Durchmesser beträgt 0,9 mm für die A. femoralis und 1,5 mm für die V. femoralis. Ein ca. 80 cm langer Silikonschlauch mit einem Innendurchmesser von 1,2 mm stellt als extrakorporales System die Verbindung zwischen dem arteriellen und venösen Gefäßkatheter her.

Die Adaptation der einzelnen Elemente dieses Systems erfolgt über Luer Schraub- bzw. Steckverbindungen, Luer - Rekord Adapter sowie über Weichgummischläuche passenden Kalibers. Dem arteriellen Katheter und Silikonschlauch ist ein Dreiwegehahn zwischengeschaltet, um während der Hyperthermie Blut entnehmen, gegebenenfalls Medikamente intravenös applizieren und den arteriellen Blutdruck messen zu können. Im arteriellen und venösen System befindet sich jeweils ein Luftfilter (Abb. 1, S. 21).

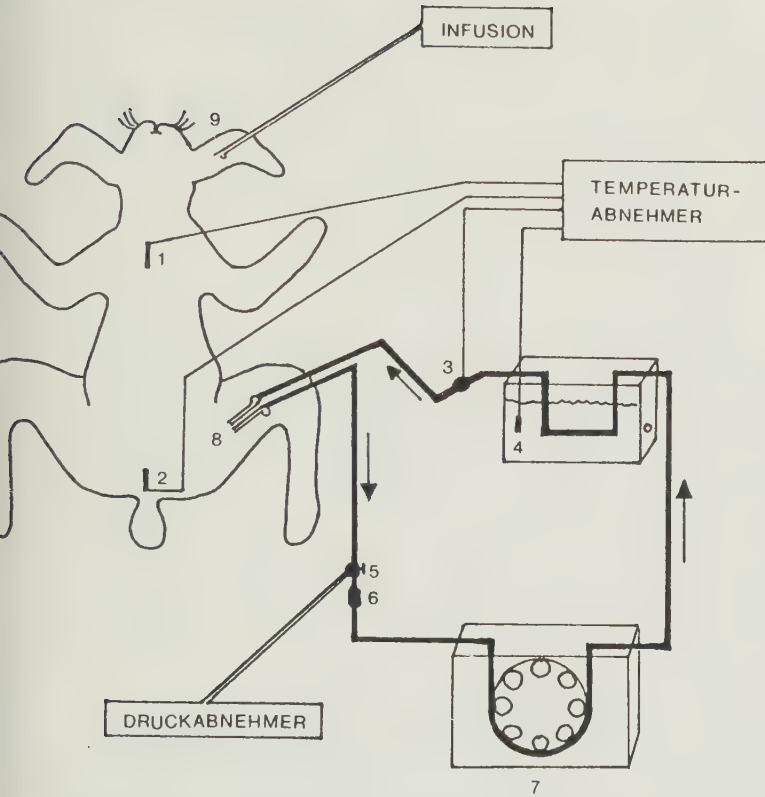
Die Auffüllung des extrakorporalen Schlauchsystems erfolgt mit 18 ml Haemaccel^R.

3.2.3.3. Präoperative Maßnahmen und Anästhesie

Auf einen präoperativen Futterentzug wird verzichtet.

Als Basisnarkose bekommen die Tiere Ketamin (Ketanest^R) 50 mg/kg KG + Xylazin (Rompun^R) 4 mg/kg KG intramuskulär (39). Zur Aufrechterhaltung der Narkose während der Operation werden bei Einsetzen des Kaureflexes 20 mg Ketamin mit 2,0 ml phys. NaCl Lösung verdünnt über eine pflasterfixierte Butterflykanüle in die Ohrtrandvene injiziert (39). Über diese Kanüle erfolgt auch die Volumensubstitution während des Versuchs (siehe Kap. 3.2.3.5. Seite 25).

Abb.1 VERSUCHSAUFBAU



- 1 Temperatursonde subkutan tumornah im Nacken
- 2 Temperatursonde rektal
- 3 Temperatursonde im venösen extrakorporalen Schenkel
- 4 Temperatursonde im Wasserbad des Wärmeaustauschers
- 5 Dreiwegehahn
- 6 Luftfilter
- 7 Rollerpumpe
- 8 Venenkatheter in der A. und V. femoralis
- 9 Butterflynäule in der Ohrrendvene

Für den Zeitraum der Hyperthermie (ca. 5 Stunden) erfolgt bei Kaureflex und Abwehrbewegungen die Ruhigstellung der Tiere durch Diazepam (Valium^R) in Einzeldosen von 2 - 4 mg auf 2 - 4 ml 0,9 %ig NaCl intravenös nach Wirkung. Zur Katheterentfernung im Anschluß an die Hyperthermie erhalten die Kaninchen 3 - 5fach verdünntes Ketamin (8 - 15 mg/kg) i.v. nach Wirkung.

3.2.3.4. Operationstechnik und Gefäßkanülierung

Das narkotisierte Kaninchen wird an der rechten Schenkelinnenfläche und Leistengegend großzügig geschoren und desinfiziert, um anschließend in Rückenlage auf dem Operationstisch abgebunden zu werden. Die gesamte Operation erfolgt unter sterilen Bedingungen. Nach Abdecken des OP - Feldes mit einem Schlitztuch wird im zu palpierenden Schenkelspalt die Haut auf einer Länge von etwa 3 - 4 cm durchtrennt. Ein Wundspreizer sorgt für übersichtliche Verhältnisse im OP - Gebiet.

Unter Mobilisierung der Haut und stumpfer Durchtrennung des Leistenfetts wird der Leistenkanal dargestellt.

Die sich anschließende Präparation der A. und V. femoralis erfolgt stumpf unter Schonung des im Schenkelspalt verlaufenden N. femoralis. Arterie und Vene werden nach proximal und distal in Ausdehnung des gesamten OP - Feldes mobilisiert und aus Bindegewebe herausgelöst. Dies geschieht mit einer stumpfen, gebogenen anatomischen Pinzette. Bevor mit der Kanülierung begonnen werden kann, sind einige kleine Kollateralgefäße zu ligieren.

Die Arterie wird jeweils 1 cm proximal und distal der Kanülierungsstelle mit zwei Vicryl - Fäden (Ethicon, 2 metric) angeschlungen. Mit dem distalen Faden wird die Arterie ligiert. Mit dem proximalen Faden, der der späteren Fixation des Katheters dient, wird die erste Schlinge eines chirurgischen Knotens geknüpft, aber nicht angezogen.

Sodann wird die Arterie mit Hilfe der beiden Fäden etwas angehoben und unter Spannung gehalten, um besser kanülieren zu können.

Mit einer kleinen Gefäßschere wird nun das Gefäß von dorsal eröffnet. Die gespannten Fäden verhindern einen Blutaustritt. Nachdem die Perforationsstelle mittels zweier gebogener, spitzer Pinzetten an ihren Rändern tütenförmig offengehalten wird, kann der Katheter unter sanftem Druck mehrere Zentimeter nach proximal bis über die Iliakalaufzweigung geschoben werden. Anschließend erfolgt die Vervollständigung des chirurgischen Knotens zur Fixation des Katheters. Während der Operation wird der Katheter mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt und mittels Schraubverschluß abgedichtet. Um den Katheter besser in das Gefäß einführen zu können, wird seine Spitze mit sterilem Gleitgel benetzt. Die Vene wird in analoger Weise kanüliert.

Für die Dauer des nun folgenden Versuches wird die Operationswunde mit Knopfheften vernäht. Zusätzlich erfolgt eine zweite Fixierung der Katheter mit einem Hautheft.

3.2.3.5. Perfusionstechnik und begleitende Maßnahmen

Nach Abschluß der Operation und vor Beginn der Perfusion werden dem Kaninchen zur Vermeidung einer Hämostase initial 1000 I.E. Heparin über die Ohrtrandvene appliziert. Während der Hyperthermie bekommt das Tier stündlich 500 I.E. Heparin. Nun werden die Katheter an den extrakorporalen Kreislauf (80 cm langer Silikonschlauch, der vorher mit 18 ml Haemaccel^R aufgefüllt wird) angeschlossen. Vor Perfusionbeginn wird das Perfusat (Haemaccel^R) mittels Warmwasserbad auf 38°C erwärmt. Die extrakorporale Zirkulation beginnt mit dem Einschalten der Rollerpumpe.

Zur Überwachung einer homogenen Hyperthermie des gesamten Körpers wird eine Temperatursonde subkutan (Abb. 1, Punkt 1) im Bereich der Tumoren und eine weitere Sonde rektal (Abb. 1, Punkt 2) plaziert. Weiterhin erfolgt die Temperaturmessung im venösen Schenkel (Abb. 1, Punkt 3) und im Wasserbad (Abb. 1, Punkt 4). Temperaturkontrolle und Dokumentation erfolgen in 20 minütigen Intervallen.

Über die in der Ohrrendvene fixierte Butterflykanüle erfolgt eine kontinuierliche Volumensubstitution während des gesamten Versuchs von 50 ml/Std (40 ml Ringerlösung + 5 ml Glucose 5 % + 5 ml Natrium - Bikarbonat) mittels eines Perfusors (Braun, Perfuser I). Zum Ausgleich des etwaig immer noch negativ verschobenen Base Excess (siehe 3.2.4. S. 26) wird individuell $\text{Na} - \text{HCO}_3$ nachdosiert (39).

Zur Überwachung der Herz - Kreislagsituation des Kaninchens während der Hyperthermie wird ein Extremitäten - EKG (Sirecust) abgeleitet.

Die Registrierung des Druckes im arteriellen Schenkel des Extrakorporal - Kreislaufs erfolgt über einen Dreizehnhahn der vor der Kollerpumpe liegt und an den ein Druckaufnehmer (Beside - Monitor, American Optical) angeschlossen ist. Bei einem durchschnittlichen arteriellen Mitteldruck von 60 - 90 mmHg wird ein Flow von 10 - 15 ml/min erreicht. Zusätzlich bekommen die Tiere noch Prednisolon (5 mg Solu - Decortin^R pro Dosis) gemäß der Vorstellung der Membranstabilisierung der zellulären Blutbestandteile vor der mechanischen Beanspruchung im System des extrakorporalen Kreislaufs (80) sowie zur Schockprophylaxe. Bei Hypertonie und Tachykardie wird nach Bedarf Pindolol (Visken^R) als β - Rezeptorenblocker verabreicht (45).

Mit Hilfe einer selbst angefertigten und über die Nasen - Maul - Partie gestülpten Atemmaske (handelsüblicher Joghurtbecher, in dessen Boden über ein kleines Loch ein Silikonschlauch führt) wird dem Kaninchen während der Hyperthermie über ein Sauerstoffgerät (Dräger) O_2 mit einem Flow von 2 l/min zugeführt.

Der Körper des Kaninchens wird zunächst bei einer Bluttemperatur von ca. $46,0^{\circ}\text{C}$ am Veneneingang (Abb. 1, Punkt 3) auf die gewünschte Rektaltemperatur (Abb. 1, Punkt 2) von 42°C bzw. $42,5^{\circ}\text{C}$ bzw. 43°C erwärmt.

Unter Flowraten von 10 - 15 ml/min erreicht man die angestrebte Körpertemperatur in ca. 60 - 90 min, wobei die Hauttemperatur in der Regel bei $42,0^{\circ}\text{C}$ liegt (Abb. 1, Punkt 1).

Die Solltemperatur wird über 1, 2 bzw. 3 Stunden aufrecht-erhalten und dann innerhalb 60 min auf ca. 39°C heruntergekühlt (Abb. 2).

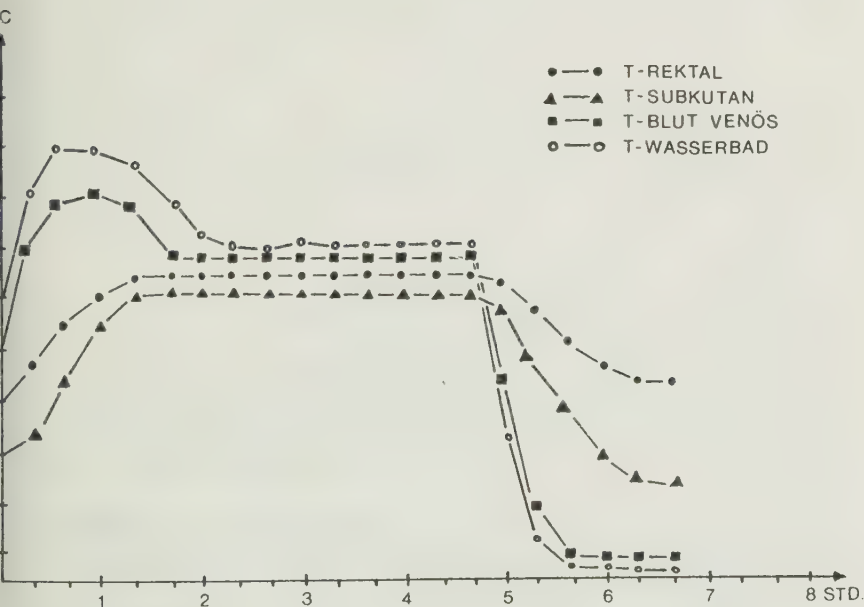


Abb. 2 Temperaturverlaufskurve bei Hyperthermie $42,5^{\circ}\text{C}$ während 180 min.

Zur externen Wärmeapplikation wird ein dreistufig regulierbares Wärmekissen (Siemens) benutzt, auf welchem das Kaninchen während der Hyperthermie liegt. Ein Wärmestau läßt sich alternativ durch Bedecken des Tieres mit einer Metallfolie erreichen. Während der Aufheizphase kann bei Bedarf ein über dem Kopf des Kaninchens installierter Rotlichtstrahler (Philips, Infrared R 95 E, 220V, 150 W) zugeschaltet werden.

Nach beendeter Perfusion erfolgt die Dekanülierung. Die Operationswunde wird in Ketanest^R/ Rompun^R- Narkose wieder eröffnet, die Katheter herausgezogen und die Gefäße ligiert. Anschließend erfolgt ein erneuter Wundverschluß mittels Knopfheften. Das Kaninchen steht bis zum vollständigen Erwachen aus der Narkose unter Beobachtung und wird für weitere 2 - 3 Stunden infundiert.

3.2.4. Blutabnahmemodus

Für die Abnahme des Blutes wird folgendes zeitliche Protokoll erstellt:

1. Abnahme: 15 Tage vor Beginn der Hyperthermie
2. Abnahme: 1 Stunde vor Hyperthermie
3. Abnahme: Nach 3 Stunden bei Hyperthermie
4. Abnahme: 4 Tage post Hyperthermie

Während der Hyperthermie bzw. Perfusion werden drei Blutgasbestimmungen durchgeführt und zwar zu Beginn der Hyperthermie, nach 90minütiger Wärmebehandlung, sowie nach 180 Minuten.

Die zusätzliche Blutabnahme nach 90 Minuten bei Hyperthermie zur Bestimmung des Säure - Basen - Haushalts erfolgt, um noch während der Wärmebehandlung, unmittelbar nach Errechnen der Werte, den Verschiebungen entsprechend substituieren zu können (siehe Kapitel 3.2.3.5. S. 24).

3.2.5. Blutabnahmetechnik

Die erste von insgesamt vier Blutabnahmen pro Tier erfolgt vor Inokulation der Tumorzellensuspension. Dazu wird das Kaninchen in eine Pyrogentestbox verbracht.

Für die benötigte Blutmenge von 21 ml bietet sich die Ohrarterie (A. auricularis) an. Durch Auszupfen der sie überwachsenden Härchen und Betupfen mit Alkohol kann sie optimal dargestellt werden. Der Einstich in die Arterie erfolgt mit einer Einmalkanüle (0,9 x 38 mm), bei welcher der Konus abgebrochen wird, um einer frühzeitigen Gerinnung im Ansatzstück entgegenzuwirken. Nach Punktion der Arterie fließt im pulsierenden Strahl Blut aus der Kanüle. Bereits nach 1 - 2 Min. kann die Kanüle herausgezogen und die Einstichstelle komprimiert werden.

Bei diesem Procedere ist das Kaninchen nicht narkotisiert. Es kommt nur selten zu Abwehrreaktionen seitens der Tiere. Analog erfolgt die 4. Blutabnahme einige Tage post Hyperthermie. Das Blut für die zweite und die dritte Abnahme wird über den im arteriellen Schenkel des Ekk befindlichen Dreiwegehahn entnommen.

3.2.6. Zu untersuchende laborchemische Parameter

Um einen Einblick in das Verhalten einiger laborchemischer Werte des Kaninchenorganismus vor, während und nach der Hyperthermie zu erhalten, werden folgende Parameter untersucht (Normalwerte siehe Tab. 3):

1. Harnpflichtige Substanzen

und Bilirubin : Harnstoff - Stickstoff,
Kreatinin, Bilirubin gesamt

2. Elektrolyte : Kalium, Natrium, Chlorid,
Kalzium gesamt

3. Serumeiweiß : Protein gesamt

4. Plasmapbestimmung : Lactat
5. Hämatologische Parameter : Fibrinogen, Erythrozyten,
Leukozyten, Thrombozyten,
Hb, Hk, Blutzucker
6. Enzyme : GOT, GPT, Alk. Phosphatase
(AP), Gamma GT
7. Säure - Basen - Haushalt : arterieller Sauerstoff -
Partialdruck (P_aO_2)
arterieller Kohlendioxid-
Partialdruck (P_aCO_2)
arterieller pH - Wert (pH_a)
aktuelles Bikarbonat (HCO_{3a})
arterieller Basenüberschuß
(BE_a)

3.2.7. Statistische Berechnungen

Für jeden Parameter werden zu jedem Zeitpunkt Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (SD) berechnet. Aus diesen Versuchsdaten wird mittels des Tests zum multiplen Vergleich verbundener Stichproben nach WILCOXEN und WILCOX die statistische Beurteilung der Unterschiedlichkeit durchgeführt. Das Signifikanzniveau liegt bei $p \leq 0,05$.

Mit dem U - Test nach WILCOXEN, WHITNEY and MAN werden die Meßwerte der Versuchsgruppen miteinander verglichen.

Das Signifikanzniveau liegt ebenfalls bei $p \leq 0,05$.

Tab. 3 Normalwerte beim Kaninchen

Parameter	Referenzbereich	Literatur
Harnstoff - N	19,4 - 27,5 mg/dl	(44, 58, 75)
Kreatinin	1,2 - 1,9 mg/dl	(58, 75)
Bilirubin gesamt	0,1 - 1,3 mg/dl	(44, 58)
Kalium	4,1 - 5,9 mmol/l	(58, 75)
Natrium	142,2 - 158,3 mmol/l	(58, 75)
Chlorid	95,9 - 110,1 mmol/l	(58, 75)
Kalzium	10,3 - 11,2 mg/dl	(44, 116)
Protein gesamt	5,3 - 7,9 g/dl	(44, 75)
Lactat	keine Ang. i. d. Lit.	
Fibrinogen	keine Ang. i. d. Lit.	
Erythrozyten	4,57 - 5,89 x 10 ⁶ / μ l	(58)
Leukozyten	7.900 - 8.500 / μ l	(58)
Thrombozyten	100.000-300.000 / μ l	(75)
Haemoglobin	9,4 - 13,8 g/dl	(44, 75)
Haematokrit	26 - 48 %	(44, 58)
Blutzucker	89,5 - 123,0 mg/dl	(44, 58, 75)
GOT	8,0 - 12,0 U/l	(44, 58)
GPT	16,0 - 37,0 U/l	(58, 75)
Alk. Phosphatase	44,0 - 51,0 U/l	(58)
Gamma GT	0 - 7 U/l	(44)
pH - Wert	7,35 - 7,42 -log H	(38, 75)
P _a O ₂	83 $\pm$ 7,9 mmHg	(38)
P _a CO ₂	34 $\pm$ 4,2 mmHg	(38)
HCO ₃	22,9 $\pm$ 6,2 mmol/l	(38)
BE _a	-0,76 $\pm$ 7,2 mmol/l	(38)

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Vorversuche

Im Verlauf der Vorversuche wird deutlich, mit welcher großen Problematik die Erstellung eines Kaninchenmodells zur extrakorporal induzierten Ganzkörperhyperthermie behaftet ist. Aus operationstechnischer Sicht treten anfänglich Schwierigkeiten bei der Gefäßkanülierung auf. Durch zu weitest Vor-schieben der Gefäßkatheter bis über die Abzweigung der A. und V. renalis hinaus sterben einige Kaninchen infolge Nierenversagens (63).

Nach Anschluß an den extrakorporalen Kreislauf kommt es häufig zur Luftblasenbildung im Schlauchsystem. Die Kaninchen sterben an Embolie. Durch Einfügen von zwei Luftkammern in das Schlauchsystem können diese Schwierigkeiten behoben werden.

Erst nachdem weitere operations- und perfusionstechnische Probleme wie Länge und Durchmesser der Venenkatheter und des extrakorporalen Schlauchsystems, Perfusionsdruck und Flowraten, Blutentnahme und Blutmenge, sowie Infusionsregime und Medikation gelöst sind, kann mit den eigentlichen Vorversuchen begonnen werden.

Anhand dieser Vorversuche gilt es, die optimale Hyperthermietemperatur und Expositionszeit für die Wärmebehandlung herauszufinden. Während Temperaturen von 42,0° und 42,5°C von allen Kaninchen weitgehend toleriert werden, sterben alle fünf bei 43°C hyperthermierten Kaninchen schon während der ersten 60 Minuten.

Tab. 4 Übersicht über die Vorversuche

Serie	n	Verwendung	Bemerkung	Kaninchen überleben
A	5	Ekk o. HT während 180 min	1 Kan. stirbt infolge v. Kanülierungsprobl.	4
B	5	HT bei 42,0°C während 180 min	keine Probleme	5
C	5	HT bei 42,5°C während 60 min	1 Kan. stirbt infolge von Atemstillstand 1 Kan. stirbt infolge von Lungenödem	3
D	5	HT bei 42,5°C während 120 min	1 Kan. Katheterper- foration	4
E	5	HT bei 42,5°C während 180 min	1 Kan. stirbt infolge von Luftembolie 1 Kan. stirbt ohne nachw. Todesursache	3
F	5	HT bei 43,0°C während 60 min	1 Kan. stirbt infolge von Lungenödem 2 Kan. sterben infolge von Atemstillstand 2 Kan. sterben ohne nachw. Todesursache	keine
-	5	Tumortragende Kontrollkaninchen	keine Probleme	5
-	13	lassagierung des Tumors	die Kan. werden nach der Tumorentnahme schmerzlos euthanasiert	keine
-	21	Entwicklung der Operations- und Perfusionstechnik	siehe Kapitel 4.1. S. 30	keine
n = 69			n = 45	n = 24

4.2. Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse der Hauptversuche sowie deren Beschreibung

Obwohl operations- und perfusionstechnische Schwierigkeiten während der Hauptversuche nahezu ausgeschaltet werden können, sterben in der Gruppe III (HT bei 42,5°C für 180 Minuten) insgesamt 6 von 15 Kaninchen.

Tab. 5 Hauptversuche

Gruppe	n	Verwendung	Bemerkung	Kaninchen überleben
I	19	tumortragende Kontrollkanin.	1 Kan. stirbt ohne erkennb. Todesurs.	18
II	10	Ekk ohne HT während 180 min	1 Kan.stirbt infolge von Kanülierungs- problemen 1 Kan.stirbt infolge von Atemstillstand	8
III	15	HT bei 42,5°C während 180 min	1 Kan.stirbt infolge von Lungenödem 2 Kan.sterben inf. von Atemstillstand 3 Kan.sterben ohne nachw. Todesursache	9
n = 44			n = 9	n = 35

2.1. Harnstoff - N, Kreatinin, Bilirubin

Tabelle 6

arterielle Blutentnahme zur Bestimmung der Serum - Harnstoff -, Kreatinin und Bilirubin - Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzen (*) bei tumortragenden Kontrollkaninchen (Gruppe I), Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne HT (Gruppe II) und Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III) zu vier verschiedenen Zeitpunkten (1, 2, 3, 4)

	Entnahme Zeit	Gruppe I $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant	Gruppe II $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant	Gruppe III $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant
Harnstoff	1. 15 Tg. a. HT	13,70±2,63	16		14,25±2,58	6		14,50±2,50	11	
	2. 1 Std. a. HT	14,05±2,50	15		14,00±2,55	6		13,50±3,00	11	
	3. 3 Std. bei HT	13,50±2,88	15	^a b	19,50±6,31	5	^a B	24,00±7,31	9	^a B
	4. 4 Tg. p. HT	13,90±2,15	14		18,00±5,10	5		21,50±6,52	6	
Kreatinin	1. 15 Tg. a. HT	1,10±0,09	16		1,20±0,10	6		1,15±0,07	11	
	2. 1 Std. a. HT	1,20±0,12	15		1,20±0,15	6		1,10±0,12	11	
	3. 3 Std. bei HT	1,25±0,11	15	^a b	1,35±0,23	5	^a c	1,80±0,78	9	^a AB
	4. 4 Tg. p. HT	1,25±0,14	14		1,15±0,18	5		1,45±0,36	6	
Bilirubin	1. 15 Tg. a. HT	0,16±0,10	16		0,14±0,09	6		0,16±0,11	11	
	2. 1 Std. a. HT	0,15±0,08	15		0,13±0,04	6		0,15±0,06	11	
	3. 3 Std. bei HT	0,15±0,09	15		0,20±0,12	5		0,21±0,13	9	
	4. 4 Tg. p. HT	0,13±0,11	14		0,16±0,09	5		0,15±0,10	6	

gehende zu den Tabellen und Abbildungen

Signifikanz innerhalb ein und derselben Gruppe

- = sign. Veränd. gegenüber dem 1. Wert
- = sign. Veränd. gegenüber dem 2. Wert
- = sign. Veränd. gegenüber dem 2a. Wert
- = sign. Veränd. gegenüber dem 3. Wert
- = sign. Veränd. gegenüber dem 4. Wert

Signifikanz zwischen den drei Versuchsgruppen

- ^a = Gruppe I gegenüber Gruppe II sign.
- ^b = Gruppe I gegenüber Gruppe III sign.
- ^c = Gruppe II gegenüber Gruppe III sign.

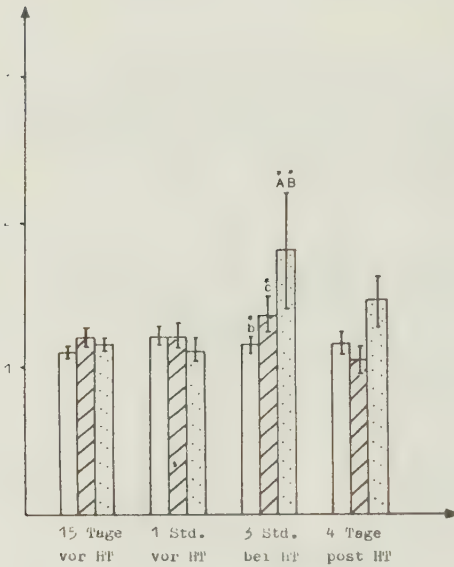
$\bar{x} \pm SD$ = Mittelwert mit Standardabweichung

a. HT = ante Hyperthermie

p. HT = post Hyperthermie

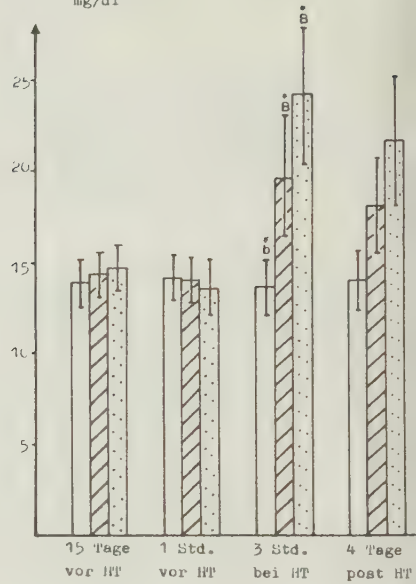
n = Anzahl der Tiere

Abb. 4 Kreatinin
mg/dl



- = unbehandelte Kontrollgruppe tumortragender Kaninchen (Gruppe I)
 ▨ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne Hyperthermie während 180 min (Gruppe II)

Abb. 3 Harnstoff
mg/dl



- ▤ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf und Hyperthermie bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III)
 * = signifikant $p \leq 0,05$
 I = Standardabweichung

4.2.1.1. Harnstoff - N

Referenzbereich beim Kaninchen: 19,4 - 27,5 mg/dl
 (44, 58, 75)

bestimmungen der Harnstoff - Stickstoffkonzentration zum Zeitpunkt der Tumortransplantation ergeben Werte, die bei 14 mg/dl liegen (Tab. 6, Abb. 3).

während des Tumorwachstums kommt es bei den Kontrollkaninchen zu einem minimalen Abfall auf 13,5 mg/dl bis zum 19. Tag. Mit 19,5 bzw. 24,0 mg/dl zeigen die kanülierten und hyperthermierten Kaninchen am Ende der 3 - stündigen Plateau - Phase signifikant erhöhte Werte gegenüber der Ausgangskonzentration ($p \leq 0,05$).

In den Tagen nach der Hyperthermie kommt es zu einem Absinken der Werte.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$) der Gruppe I gegenüber der Gruppe III nach 3 - stündiger Hyperthermie.

4.2.1.2. Kreatinin

Referenzbereich beim Kaninchen: 1,2 - 1,9 mg/dl
(58, 75)

Die Ausgangswerte für Kreatinin liegen zwischen 1,10 und 1,20 mg/dl (Tab. 6, Abb. 4).

Bei den Kontrollkaninchen wird am 19. Tag ein Wert von 1,25 mg/dl gemessen. In der Gruppe II (Ekk) kommt es gegen Ende der Perfusionszeit zu einem leichten Anstieg auf 1,35 mg/dl. Die deutlichsten Veränderungen findet man in der Gruppe der hyperthermierten Kaninchen. Nach 3 - stündiger Hitzetherapie wird ein signifikanter Anstieg auf 1,80 mg/dl beobachtet ($p \leq 0,05$).

Nach Hyperthermie fallen die Kreatininwerte auf 1,45 mg/dl. Ein Vergleich zwischen den drei Kaninchengruppen ergibt einen signifikanten Unterschied der Gruppe I gegenüber der Gruppe III, sowie der Gruppe II gegenüber der Gruppe III gegen Ende der Hyperthermie.

4.2.1.3. Bilirubin gesamt

Referenzbereich beim Kaninchen: 0,1 - 1,3 mg/dl
(44, 58)

Während des Tumorwachstums werden bei den Kontrolltieren keine Veränderungen der Bilirubinwerte beobachtet (Tab. 6).

Ein Anstieg auf Werte um 0,2 mg/dl findet man gegen Ende der Perfusion in den Gruppen II und III.

Wenige Tage später liegt der Durchschnittswert wieder bei 0,14 mg/dl.

Ein Gruppenvergleich ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2. Elektrolyte

Tabelle 7

Arterielle Blutentnahme zur Bestimmung der Serum - Kalium - , Kalzium - , Natrium - und Chlorid - Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzen (*) bei tumortragenden Kontrollkaninchen (Gruppe I), Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne HT (Gruppe II) und Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III) zu vier verschiedenen Zeitpunkten (1, 2, 3, 4)

	Entnahme Zeit	Gruppe I $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt	Gruppe II $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt	Gruppe III $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt
Kalium	1. 15 Tg. a. HT	4,61 $\pm$ 0,60	16		4,56 $\pm$ 0,63	6		4,64 $\pm$ 0,81	11	
	2. 1 Std. a. HT	4,73 $\pm$ 0,51	15		4,42 $\pm$ 1,12	6		4,59 $\pm$ 0,54	11	
	3. 3 Std. bei HT	4,69 $\pm$ 0,52	15		4,80 $\pm$ 0,91	5	$\bar{a}$	4,73 $\pm$ 0,82	9	$\bar{a}$
	4. 4 Tg. p. HT	4,52 $\pm$ 0,72	14		4,53 $\pm$ 0,51	5		4,69 $\pm$ 0,77	6	
Kalzium	1. 15 Tg. a. HT	13,65 $\pm$ 0,81	16		13,50 $\pm$ 0,60	6		13,60 $\pm$ 0,83	11	
	2. 1 Std. a. HT	15,25 $\pm$ 1,20	15	$\bar{a}$	15,15 $\pm$ 1,10	6	$\bar{a}$	15,10 $\pm$ 1,23	11	$\bar{a}$
	3. 3 Std. bei HT	15,25 $\pm$ 1,15	15		14,85 $\pm$ 0,95	5		14,90 $\pm$ 1,05	9	
	4. 4 Tg. p. HT	16,10 $\pm$ 0,92	14		15,95 $\pm$ 0,82	5		15,05 $\pm$ 0,84	6	
Natrium	1. 15 Tg. a. HT	141,0 $\pm$ 8,5	16		140,2 $\pm$ 9,3	6		141,2 $\pm$ 4,6	11	
	2. 1 Std. a. HT	140,5 $\pm$ 6,8	15		139,0 $\pm$ 8,2	6		140,0 $\pm$ 4,1	11	
	3. 3 Std. bei HT	142,5 $\pm$ 6,3	15		145,0 $\pm$ 4,6	5	$\bar{b}$	146,5 $\pm$ 5,1	9	$\bar{b}$
	4. 4 Tg. p. HT	142,0 $\pm$ 7,2	14		142,2 $\pm$ 5,3	5		143,7 $\pm$ 6,3	6	
Chlorid	1. 15 Tg. a. HT	100,5 $\pm$ 6,3	16		101,0 $\pm$ 5,9	6		100,0 $\pm$ 7,3	11	
	2. 1 Std. a. HT	102,0 $\pm$ 4,3	15		102,5 $\pm$ 4,6	6		101,5 $\pm$ 5,2	11	
	3. 3 Std. bei HT	101,0 $\pm$ 5,9	15		105,5 $\pm$ 10,3	5		104,0 $\pm$ 8,2	9	
	4. 4 Tg. p. HT	101,0 $\pm$ 4,7	14		103,0 $\pm$ 6,1	5		101,5 $\pm$ 7,3	6	

Legende zu den Tabellen und Abbildungen

Signifikanz innerhalb ein und derselben Gruppe

- $\bar{a}$ = sign. Veränd. gegenüber dem 1. Wert
- $\bar{b}$ = sign. Veränd. gegenüber dem 2. Wert
- $\bar{c}$ = sign. Veränd. gegenüber dem 3. Wert
- $\bar{d}$ = sign. Veränd. gegenüber dem 4. Wert

Signifikanz zwischen den drei Versuchsgruppen

- $\bar{a}$ = Gruppe I gegenüber Gruppe II sign.
- $\bar{b}$ = Gruppe I gegenüber Gruppe III sign.
- $\bar{c}$ = Gruppe II gegenüber Gruppe III sign.

$\bar{x} \pm SD$ = Mittelwert mit Standardabweichung

a. HT = ante Hyperthermie

p. HT = post Hyperthermie

n = Anzahl der Tiere

Abb. 5 Kalium
mmol/l

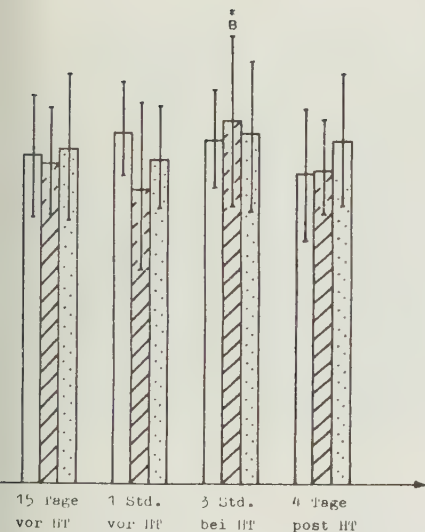


Abb. 6 Kalium
mg/dl

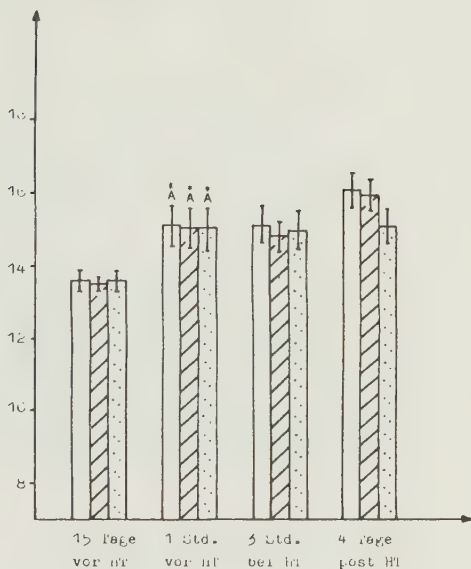
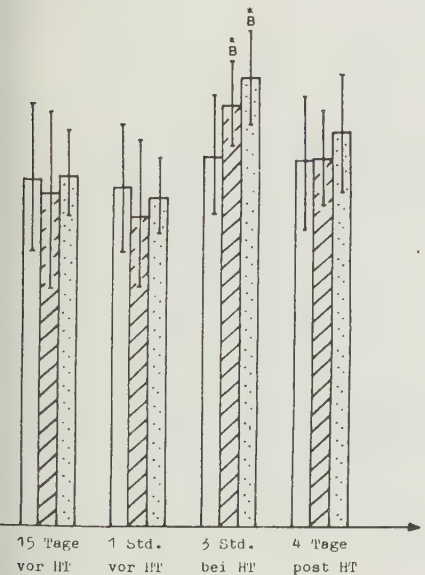


Abb. 7 Natrium
mmol/l



Legende

- = unbehandelte Kontrollgruppe tumortragender Kaninchen (Gruppe I)
- ▨ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne Hyperthermie während 180 min (Gruppe II)
- ▤ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf und Hyperthermie bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III)
- * = signifikant $p = 0,05$
- I = Standardabweichung

4.2.2.1. Kalium

Referenzbereich beim Kaninchen: 4,1 - 5,9 mmol/l
(58, 75)

15 Tage vor Hyperthermie wird in allen drei Kaninchengruppen eine Serum - Kaliumkonzentration um 4,6 mmol/l gemessen (Tab. 7, Abb. 5). Die Kontrollgruppe weist während des Wachstums keine nennenswerten Konzentrationsunterschiede auf.

Bei den Tieren mit Ekk kommt es gegen Ende der Perfusion zu einem signifikanten Anstieg auf 4,8 mmol/l ($p \leq 0,05$). Vier Tage nach Perfusion werden wieder Normalwerte gemessen. In der Hyperthermiegruppe kann ein ähnlicher Konzentrationsverlauf beobachtet werden, ohne daß es jedoch zu einem signifikanten Anstieg während der Hyperthermie kommt. Ein Gruppenvergleich ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2.2. Natrium und Chlorid

Referenzbereich beim Kaninchen:

Natrium 142,2 - 158,3 mmol/l (58, 75)

Chlorid 95,9 - 110,1 mmol/l (58, 75)

Die Ausgangskonzentration für Natrium beträgt ca. 141,0 mmol/l (Tab. 7, Abb. 7).

Die Kontrollgruppe zeigt einen unauffälligen Verlauf. In den Gruppen II und III beobachtet man gegen Ende der Perfusion bzw. Hyperthermie einen signifikanten Konzentrationsanstieg auf Werte von 145,0 und 146,5 mmol/l ($p \leq 0,05$). Diese nähern sich in den postoperativen Tagen dem Basiswert.

Die Kurve des Serum - Chlorids zeigt einen dem Natrium ähnlichen Verlauf ohne signifikante Konzentrationsunterschiede.

Ein Vergleich zwischen den Kaninchengruppen ergibt sowohl für Natrium, als auch für Chlorid keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2.3. Kalzium

Referenzbereich beim Kaninchen: 10,3 - 11,2 mg/dl
(44, 116)

Vor Hyperthermie wird ein Kalziumspiegel von durchschnittlich 13,6 mg/dl gemessen (Tab. 7, Abb. 6).

Nach 15 tägigem Tumorwachstum kommt es in allen 3 Gruppen zu einer signifikanten Erhöhung des Serum - Kalziumspiegels auf 15,10 - 15,25 mg/dl ($p \leq 0,05$).

Vier Tage später ist mit 16,1 mg/dl in der Kontrollgruppe ein weiterer Anstieg zu verzeichnen.

In den Gruppen II und III fallen die Werte während der Perfusion geringfügig auf 14,85 bzw. 14,90 mg/dl, um einige Tage später steigende Tendenz aufzuweisen.

Ein Gruppenvergleich ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.3. Lactat, Protein, Fibrinogen, Glucose

Tabelle 8

Arterielle Blutentnahme zur Bestimmung der Serum - Lactat -, Protein -, Fibrinogen -, und Glucose - Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzen (*) bei tumortragenden Kontrollkaninchen (Gruppe I), Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne HT (Gruppe II) und Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 100 min (Gruppe III) zu vier verschiedenen Zeitpunkten (1, 2, 3, 4)

	Entnahme Zeit	Gruppe I $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt	Gruppe II $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt	Gruppe III $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt
Lactat	1. 15 Tg. a. HT	5,90 $\pm$ 1,81	15		5,96 $\pm$ 2,73	6		5,95 $\pm$ 1,73	11	
	2. 1 Std. a. HT	6,01 $\pm$ 1,73	15		5,51 $\pm$ 3,10	5		5,43 $\pm$ 2,13	10	
	3. 3 Std. bei HT	6,05 $\pm$ 2,42	15		7,43 $\pm$ 2,91	5		9,41 $\pm$ 4,32	9	
	4. 4 Tg. p. HT	5,98 $\pm$ 1,82	15		6,30 $\pm$ 1,93	5		7,66 $\pm$ 3,21	7	
Protein	1. 15 Tg. a. HT	5,95 $\pm$ 0,47	16		5,98 $\pm$ 0,73	6		6,02 $\pm$ 0,62	11	
	2. 1 Std. a. HT	5,98 $\pm$ 0,90	15		5,72 $\pm$ 0,63	6		5,70 $\pm$ 0,81	10	
	3. 3 Std. bei HT	5,89 $\pm$ 0,83	15		5,09 $\pm$ 1,02	6		5,18 $\pm$ 0,42	8	
	4. 4 Tg. p. HT	5,94 $\pm$ 0,81	14		5,17 $\pm$ 0,63	5		5,20 $\pm$ 0,91	6	
Fibrinogen	1. 15 Tg. a. HT	172,5 $\pm$ 89,0	16		180,6 $\pm$ 78,3	6		172,9 $\pm$ 77,3	11	
	2. 1 Std. a. HT	185,5 $\pm$ 72,2	16		221,3 $\pm$ 97,3	6		216,0 $\pm$ 119,4	11	
	3. 3 Std. bei HT	186,7 $\pm$ 73,8	15		243,6 $\pm$ 103,4	5		256,5 $\pm$ 123,7	9	
	4. 4 Tg. p. HT	179,3 $\pm$ 95,6	14		201,6 $\pm$ 95,3	5		195,5 $\pm$ 85,3	6	
Glucose	1. 15 Tg. a. HT	77,6 $\pm$ 35,5	15		76,8 $\pm$ 27,3	6		78,2 $\pm$ 29,3	10	
	2. 1 Std. a. HT	80,2 $\pm$ 31,6	15		118,3 $\pm$ 65,0	5		122,5 $\pm$ 62,3	10	
	3. 3 Std. bei HT	79,3 $\pm$ 28,2	14		145,7 $\pm$ 72,3	5		196,0 $\pm$ 86,8	8	
	4. 4 Tg. p. HT	78,3 $\pm$ 29,7	13		95,3 $\pm$ 33,6	5		110,2 $\pm$ 58,6	6	

Legende zu den Tabellen und Abbildungen

Signifikanz innerhalb ein und derselben Gruppe

- a = sign. Veränd. gegenüber dem 1. Wert
- b = sign. Veränd. gegenüber dem 2. Wert
- c = sign. Veränd. gegenüber dem 3. Wert
- d = sign. Veränd. gegenüber dem 4. Wert
- e = sign. Veränd. gegenüber dem 5. Wert

Signifikanz zwischen den drei Versuchsgruppen

- ā = Gruppe I gegenüber Gruppe II sign.
- ḡ = Gruppe I gegenüber Gruppe III sign.
- ċ = Gruppe II gegenüber Gruppe III sign.

$\bar{x} \pm SD$ = Mittelwert mit Standardabweichung

a. HT = ante Hyperthermie

p. HT = post Hyperthermie

n = Anzahl der Tiere

Abb. 8 Protein gesamt
g/dl

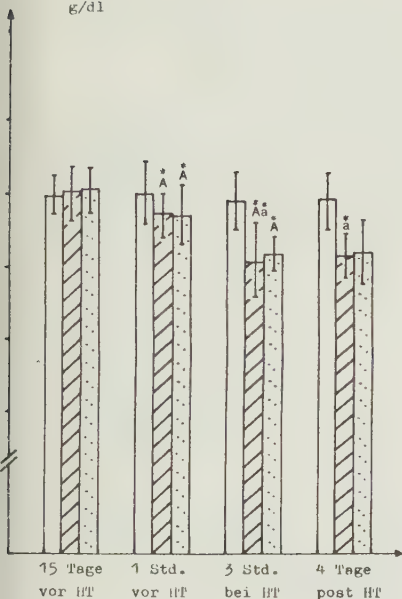
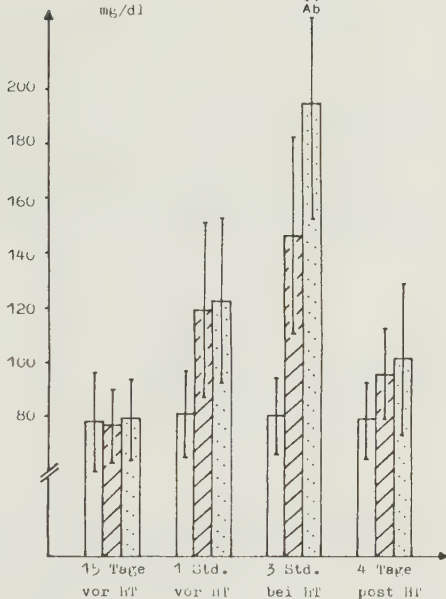


Abb. 9 Glucose
mg/dl



Legende

- = unbehandelte Kontrollgruppe tumortragender Kaninchen (Gruppe I)
- ▨ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne Hyperthermie während 180 min (Gruppe II)

- ▤ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf und Hyperthermie bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III)

- * = signifikant $p \leq 0,05$
- I = Standardabweichung

4.2.3.1. Lactat

Referenzbereiche beim Kaninchen stehen in der Literatur nicht zur Verfügung

Die Ausgangskonzentration von Lactat beträgt in allen drei Tiergruppen etwa 6,0 mmol/l (Tab. 8).

Die Kontrollgruppe zeigt während des Tumorwachstums einen unauffälligen Verlauf.

Im Anschluß an die Operation ist in der Gruppe II ein vorübergehender Abfall der Lactatkonzentration festzustellen. Auffällige Veränderungen können bei den hyperthermierten Kaninchen beobachtet werden. Einem leichten Abfall im Anschluß an die Kanülierung folgt ein Anstieg der Plasma - Lactatwerte auf 9,4 mmol/l nach 3 - stündiger Hitzetherapie. In den Tagen nach der Behandlung werden wieder niedrigere Werte gemessen. Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.3.2. Protein gesamt

Referenzbereich beim Kaninchen: 5,3 - 7,9 g/dl
(44, 75)

Die gemessenen Werte für Gesamtprotein liegen zum Zeitpunkt der Tumorinokulation bei durchschnittlich 6,0 g/dl (Tab. 8, Abb. 8). In der Gruppe der Kontrollkaninchen werden nur unwesentliche Schwankungen der Proteinfraction beobachtet. Nach der Kanülierung ist sowohl bei den Tieren mit Ekk ohne Hyperthermie, als auch bei den hyperthermierten Kaninchen (Gruppe III) ein signifikanter Abfall auf 5,70 bzw. 5,60 g/dl festzustellen. Bis zum Ende der Perfusion fallen die Werte weiter signifikant auf ca. 5,0 g/dl ($p \leq 0,05$). Einige Tage nach dem Überwärmungsversuch steigt die Proteinkonzentration wieder langsam an. Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen I und II sowohl nach 3 - stündiger Hyperthermie, als auch 4 Tage nach dem Überwärmungsversuch.

4.2.3.3. Fibrinogen

Referenzbereiche beim Kaninchen stehen in der Literatur nicht zur Verfügung

Die Kontrollkaninchen zeigen keine nennenswerten Konzentrationsunterschiede während des Tumorstadiums (Tab. 8). Ausgehend von einem Basiswert, der bei 172,9 mg/dl liegt, werden nach der Kanülierung 216,0 mg/dl gemessen. Gegen Ende der Hyperthermie steigt der Wert auf 256,5 mg/dl um in den Tagen danach auf 195,5 mg/dl abzufallen.

Ein ähnlicher Konzentrationsverlauf kann in Gruppe II beobachtet werden.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.3.4. Glucose

Referenzbereich beim Kaninchen:

89,5 - 123,0 mg/dl (44, 58, 75)

Die erste Blutentnahme ergibt einen durchschnittlichen Glucosespiegel um 77 mg/dl (Tab. 8, Abb. 9).

In der Gruppe I werden bis zum 19. Tag gleichmäßige Blutzuckerwerte gemessen. Nach der Operation ist bei den hyperthermierten Kaninchen ein Anstieg auf 122,5 mg/dl zu verzeichnen. Mit 196,0 mg/dl wird vor Abkühlung die höchste Konzentration gemessen. Dieser Wert ist gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($p \leq 0,05$). In den Tagen nach der Hyperthermie kommt es zu einem Absinken des Zuckerspiegels auf Werte in der Norm.

Analoge Verhältnisse können in nicht so ausgeprägter Form in der Gruppe II beobachtet werden.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt einen signifikanten Unterschied der Gruppe I gegenüber der Gruppe III nach 3 - stündiger Hyperthermie.

4.2.4. Hämatologische Parameter

Tabelle 9

Arterielle Blutentnahme zur Bestimmung der Erythrozyten -, Leukozyten -, Thrombozyten -, Hämoglobin - und Hämatokrit - Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzen (*) bei tumortragenden Kontrollkaninchen (Gruppe I), Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne HT (Gruppe II) und Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III) zu vier verschiedenen Zeitpunkten (1, 2, 3, 4)

	Entnahme Zeit	Gruppe I $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant	Gruppe II $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant	Gruppe III $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant
Erythrozyten	1. 15 Tg. a. HT	5,71±0,51	15		5,70±1,10	6		5,70±1,29	11	
	2. 1 Std. a. HT	5,68±0,92	15		4,94±0,83	5		5,01±0,78	10	
	3. 3 Std. bei HT	5,66±0,73	14		4,31±1,31	5		4,23±1,56	9	
	4. 4 Tg. p. HT	5,66±0,47	12		5,36±0,93	5		5,39±0,43	7	
Leukozyten	1. 15 Tg. a. HT	7,80±3,19	15		7,76±3,12	6		7,79±2,99	11	
	2. 1 Std. a. HT	7,96±2,32	15		9,27±4,31	5		9,85±3,97	10	
	3. 3 Std. bei HT	7,93±2,56	14		7,48±4,29	5		7,40±3,11	9	
	4. 4 Tg. p. HT	7,89±4,63	13		7,52±1,73	5		7,61±2,93	7	
Thrombozyten	1. 15 Tg. a. HT	162,0±94,8	15		160,3±51,4	6		157,3±43,6	11	
	2. 1 Std. a. HT	157,3±52,1	15		305,1±117,6	5		316,7±123,3	10	
	3. 3 Std. bei HT	156,7±65,0	14		192,7±87,6	5		201,3±76,7	9	
	4. 4 Tg. p. HT	163,7±35,6	13		185,0±63,2	5		173,1±54,6	7	
Hämoglobin	1. 15 Tg. a. HT	11,30±1,74	15		12,12±0,93	6		12,51±0,96	11	
	2. 1 Std. a. HT	10,96±1,20	15		9,85±1,19	5		9,43±1,16	10	
	3. 3 Std. bei HT	10,89±0,97	14		9,75±0,86	5		9,39±1,26	9	
	4. 4 Tg. p. HT	11,17±1,31	13		10,21±1,09	5		9,98±0,83	7	
Hämatokrit	1. 15 Tg. a. HT	35,50±3,25	15		37,00±8,96	6		36,81±3,29	11	
	2. 1 Std. a. HT	37,12±4,76	15		32,09±3,61	5		30,53±6,39	10	
	3. 3 Std. bei HT	37,09±6,31	14		28,93±7,36	5		27,53±7,49	9	
	4. 4 Tg. p. HT	36,38±4,59	13		33,61±3,92	5		34,31±6,89	7	

Legende zu den Tabellen und Abbildungen

Signifikanz innerhalb ein und derselben Gruppe

- a = sign. Veränd. gegenüber dem 1. Wert
- b = sign. Veränd. gegenüber dem 2. Wert
- c = sign. Veränd. gegenüber dem 3. Wert
- d = sign. Veränd. gegenüber dem 4. Wert
- e = sign. Veränd. gegenüber dem 5. Wert

Signifikanz zwischen den drei Versuchsgruppen

- ä = Gruppe I gegenüber Gruppe II sign.
- ö = Gruppe I gegenüber Gruppe III sign.
- ë = Gruppe II gegenüber Gruppe III sign.

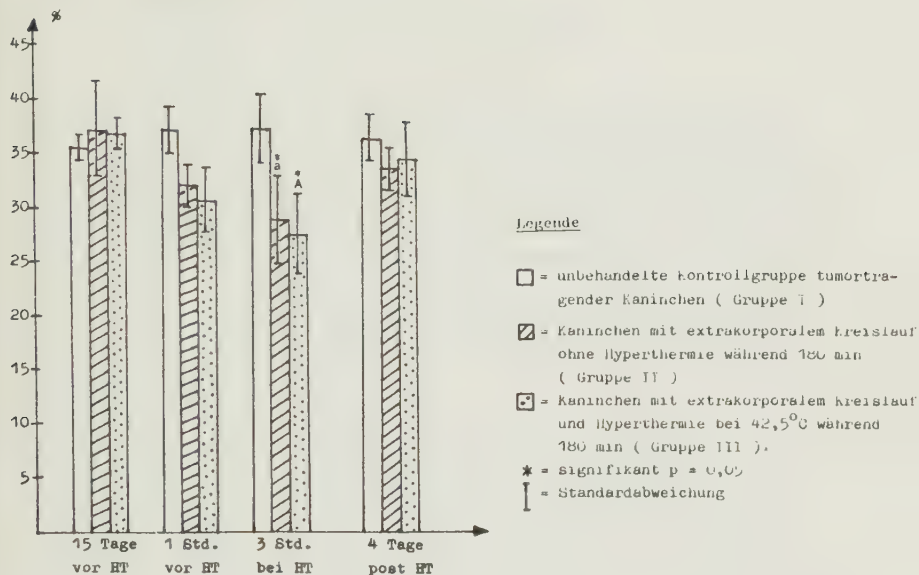
$\bar{x} \pm SD$ = Mittelwert mit Standardabweichung

a.HT = ante Hyperthermie

p.HT = post Hyperthermie

n = Anzahl der Tiere

Abb. 10 Hämatokrit



4.2.4.1. Erythrozyten

Referenzbereich beim Kaninchen:

$4,57 - 5,89 \times 10^6/\mu\text{l}$ (58)

Die Anzahl der Erythrozyten ändert sich bei den Kontrollkaninchen nur geringfügig (Tab. 9).

Mit Werten um $5,7 \times 10^6/\mu\text{l}$ wird in allen drei Gruppen eine nahezu einheitliche Ausgangskonzentration gemessen.

In den Gruppen II und III kommt es nach Operation und Hyperthermie zu einem Absinken der Werte auf bis zu $4,2 \times 10^6/\mu\text{l}$. Nach beendetem Eingriff steigen die Erythrozytenzahlen wieder an.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.4.2. Leukozyten

Referenzbereich beim Kaninchen:

7.900 - 8.500/ μ l (58)

Die Bestimmung der Leukozyten vor Hyperthermie ergibt Werte von durchschnittlich 7.800/ μ l (Tab. 9).

Ein Anstieg der Leukozytenzahlen um knapp 2.000/ μ l kann zu Beginn der Aufheizphase in den Gruppen II und III gesehen werden. Nach Beendigung der Perfusion sinken die Leukozytenzahlen, um in den postoperativen Tagen Werte um 7.600/ μ l zu erreichen.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.4.3. Thrombozyten

Referenzbereich beim Kaninchen:

100.000 - 300.000/ μ l (75)

Die Thrombozytenzahlen erfahren während des Tumorwachstums in der Gruppe I keine nennenswerten Veränderungen (Tab. 9). In den Gruppen II und III steigt die Blutplättchenkonzentration von initial 160.000 auf über 300.000 im Anschluß an die Kanülierung. Gegen Ende der Perfusion und in den postoperativen Tagen nähern sich die Werte der Ausgangskonzentration.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.4.4. Hämoglobin und Hämatokrit

Referenzbereiche beim Kaninchen:

Hb 9,4 - 13,8 g/dl (44, 75)

Hk 26 - 48 % (44, 58)

Die Initialwerte der Hämoglobinkonzentration liegen in den drei Kaninchengruppen zwischen 11,3 und 12,5 g/dl (Tab.9). Ein relativ einheitlicher Verlauf ist bei den Kontrolltieren zu beobachten.

Bei den kanülierten und hyperthermierten Kaninchen kann post operationem ein Abfall auf Werte von 9,85 bzw. 9,43 g/dl festgestellt werden. Gegen Ende der Perfusion fallen die Hämoglobinkonzentrationen weiter, um in den Tagen darauf steigende Tendenzen aufzuweisen.

Der Hämatokrit weist in der Gruppe I während des Tumorstadiums keine nennenswerten Veränderungen auf (Tab. 9, Abb.10). Zum Zeitpunkt der Tumornokulation werden in allen Gruppen Werte zwischen 35,5 und 37,0 % gemessen. Im Anschluß an die Operation beträgt der Hk in den Gruppen II und III 32,0 bzw. 30,5 %. Nach dreistündiger Hyperthermie wird mit 27,5 % in der Gruppe III ein Wert gemessen, der gegenüber dem Initialwert signifikant erniedrigt ist ($p \leq 0,05$).

Post perfusionem steigt der Hk wieder an.

Ein Gruppenvergleich ergibt einen signifikanten Unterschied des Hämatokrit der Gruppe I gegenüber der Gruppe II am Ende der 3 - stündigen Plateauphase.

4.2.5. Enzyme

Tabelle 10

Arterielle Blutentnahme zur Bestimmung der Serum - GOT -, GPT -, Alk. Phosphatase - und - GT - Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzen (*) bei tumortragenden Kontrollkaninchen (Gruppe I), Kaninchen mit extrakorporalem Freislauf ohne HT (Gruppe II) und Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III) zu vier verschiedenen Zeitpunkten (1, 2, 3, 4)

	Entnahme Zeit	Gruppe I $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant	Gruppe II $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant	Gruppe III $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikant
GOT	1. 15 Tg. a. HT	10,57±1,89	16		9,86±1,73	7		10,03± 2,96	12	
	2. 1 Std. a. HT	10,93±1,76	15		10,93±2,90	6		11,83± 3,78	11	
	3. 3 Std. bei HT	10,49±2,31	15	b	26,31±7,39	6		45,63±11,35	10	A
	4. 4 Tg. p. HT	11,09±3,56	13		13,78±5,49	5		26,70± 6,38	7	
GPT	1. 15 Tg. a. HT	27,50±11,58	16		27,98± 9,36	7		28,73± 8,91	12	
	2. 1 Std. a. HT	25,23± 9,76	15		27,13± 7,80	6		26,36±11,68	11	
	3. 3 Std. bei HT	27,19± 6,38	15		28,21±12,36	6		31,70±16,38	10	
	4. 4 Tg. p. HT	26,71± 8,91	13		28,19± 6,79	5		27,90±12,49	7	
Alk. Phosphatase	1. 15 Tg. a. HT	48,36±17,45	16		51,36±22,43	7		49,78±21,63	12	
	2. 1 Std. a. HT	51,78±21,37	15		42,79±15,88	6		33,26±19,38	11	
	3. 3 Std. bei HT	52,36±16,78	15		59,44±23,91	6		68,50±27,61	10	
	4. 4 Tg. p. HT	52,18±15,34	13		57,31±19,79	5		61,39±16,77	7	
γ-GT	1. 15 Tg. a. HT	4,20±1,32	16		4,22±1,76	7		3,98±0,96	12	
	2. 1 Std. a. HT	3,91±0,86	15		4,53±2,19	6		4,63±3,69	11	
	3. 3 Std. bei HT	3,84±1,11	15		7,25±6,38	6		8,15±9,36	10	
	4. 4 Tg. p. HT	4,13±2,31	13		6,13±3,78	5		6,50±3,18	7	

Legende zu den Tabellen und Abbildungen

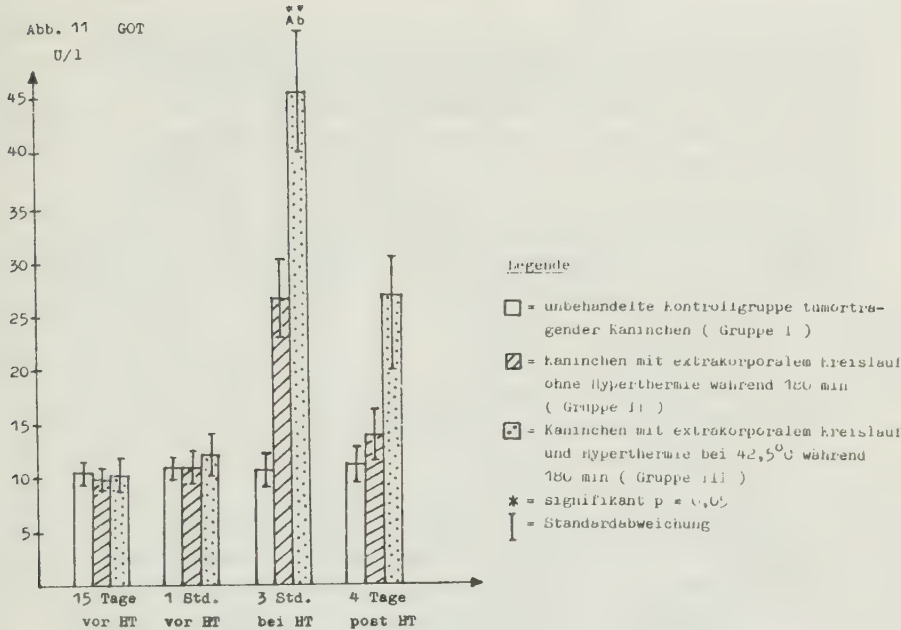
Signifikanz innerhalb ein und derselben Gruppe

- a = sign. Veränd. gegenüber dem 1. Wert
- b = sign. Veränd. gegenüber dem 2. Wert
- c = sign. Veränd. gegenüber dem 3. Wert
- d = sign. Veränd. gegenüber dem 4. Wert
- e = sign. Veränd. gegenüber dem 5. Wert

Signifikanz zwischen den drei Versuchsgruppen

- A = Gruppe I gegenüber Gruppe II sign.
- B = Gruppe I gegenüber Gruppe III sign.
- C = Gruppe II gegenüber Gruppe III sign.

- $\bar{x} \pm SD$ = Mittelwert mit Standardabweichung
- a. HT = ante Hyperthermie
- p. HT = post Hyperthermie
- n = Anzahl der Tiere



4.2.5.1. GOT und GPT

Referenzbereiche beim Kaninchen:

GOT 8,0 - 12,0 U/l (44, 58)

GPT 16,0 - 37,0 U/l (58, 75)

Die Kontrollgruppe weist während des Wachstums keine nennenswerten Konzentrationsunterschiede von GOT und GPT auf (Tab. 10, Abb. 11). Die GOT - Messung ergibt initial Werte um 10 U/l. Zu Hyperthermiebeginn beträgt die GOT 11,8 U/l, um während der Heizphase auf 45,6 U/l anzusteigen. Dieser, gegenüber der Ausgangskonzentration signifikanten Erhöhung ($p \leq 0,05$), folgt ein Abfall auf 26,7 U/l. In der Gruppe II werden keine signifikant erhöhten Werte gemessen. Gegen Ende der 3 - stündigen, normothermen Perfusion beträgt die GOT - Konzentration 26,3 U/l.

Die GPT steigt in der Gruppe der hyperthermierten Kaninchen von initial 28,7 U/l über 26,3 U/l post operationem auf 31,7 U/l am Ende der Plateauphase von 42,5°C. . 27,9 U/l werden in den Tagen nach der Wärmebehandlung gemessen. In der Gruppe II werden, wie auch in der Gruppe I, nur geringfügige Konzentrationsänderungen der GPT beobachtet. Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt für die GOT einen signifikanten Unterschied der Gruppe I gegenüber der Gruppe II nach 3 - stündiger Hyperthermie.

4.2.5.2. Alkalische Phosphatase (AP)

Referenzbereich beim Kaninchen:

44,0 - 51,0 U/l (58)

Die Kontrollkaninchen zeigen während des Tumorwachstums eine relativ konstante Konzentration der Alkalischen Phosphatase (Tab. 10). Initial werden in allen Gruppen Werte um 50 U/l gemessen. Einem postoperativen Abfall auf 33,2 U/l folgt nach dreistündiger Hyperthermie ein Anstieg auf 68,5 U/l.

Auch einige Tage nach Abschluß der Hitzeperfusion sind noch erhöhte Konzentrationen zu beobachten.

Die Gruppe II zeigt ein analoges Verhalten, aber mit niedrigeren Werten.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.5.3. Gamma GT

Referenzbereich beim Kaninchen: 0 - 7 U/l (41)

Die gemessenen Werte der γ -GT liegen zum Zeitpunkt der Tumorinokulation bei durchschnittlich 4 U/l (Tab. 10). In der Gruppe der Kontrollkaninchen werden nur geringe Schwankungen beobachtet. Die Gruppen II und III zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der gesamten γ -GT auf 7,2 bzw. 8,1 U/l. Im Anschluß an den Versuch werden Werte von 6,1 und 6,3 U/l gemessen. Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.6. Säure - Basen - Haushalt

Tabelle 11

Arterielle Blutentnahme zur Bestimmung der pH -, P_{aO_2} -, P_{aCO_2} -, HCO_3^- -, BE_a - Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (SD) und Signifikanzen (*) bei tumortragenden Kontrollkaninchen (Gruppe I), Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne HT (Gruppe II) und Kaninchen mit HT bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III) zu fünf verschiedenen Zeitpunkten (1, 2, 2a, 3, 4)

	Entnahme Zeit	Gruppe I $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt	Gruppe II $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt	Gruppe III $\bar{x} \pm SD$	n	signi- fikanzt
pH - Wert	1. 15 Tg. a. HT	7,40±0,06	14		7,39±0,07	6		7,42±0,05	10	
	2. 1 Std. a. HT	7,41±0,08	13		7,39±0,03	6		7,41±0,05	10	
	2a. 15Std.bei HT	7,41±0,05	13		7,40±0,04	5		7,43±0,13	9	
	3. 3 Std.bei HT	7,40±0,11	12		7,40±0,06	5		7,38±0,05	6	
	4. 4 Tg. p. HT	7,41±0,06	12		7,39±0,07	5		7,40±0,04	6	
P_{aO_2}	1. 15 Tg. a. HT	92,65±7,38	14		88,73±6,42	6		85,59± 5,41	10	
	2. 1 Std. a. HT	87,36±6,31	13		145,31±10,9	6		132,43±85,67	10	
	2a. 15Std.bei HT	83,42±8,99	13		113,78±27,56	5		186,21±135,68	9	*
	3. 3 Std.bei HT	85,31±5,78	12		126,43±38,31	5		163,78±97,56	6	
	4. 4 Tg. p. HT	86,70±6,91	12		89,78± 9,36	5		92,59±12,38	6	
P_{aCO_2}	1. 15 Tg. a. HT	31,78±3,81	14		30,43±5,68	6		31,97± 4,59	10	
	2. 1 Std. a. HT	30,6±2,19	13		28,79±6,41	6		29,63± 7,46	10	
	2a. 15Std.bei HT	31,26±3,73	13		28,43±5,99	5		28,59±11,31	9	
	3. 3 Std.bei HT	31,34±3,59	12		29,19±2,36	5		28,10±10,98	6	
	4. 4 Tg. p. HT	30,19±4,31	12		29,56±3,49	5		30,46± 5,46	6	
HCO_3^-	1. 15 Tg. a. HT	17,36±1,78	14		18,13±2,10	6		18,61±1,81	10	
	2. 1 Std. a. HT	17,93±1,86	13		19,87±2,63	6		19,23±2,14	10	
	2a. 15Std.bei HT	18,62±2,31	13		19,16±1,81	5		14,38±7,38	9	
	3. 3 Std.bei HT	18,43±1,99	12		18,84±2,39	5	c	15,76±5,41	6	
	4. 4 Tg. p. HT	17,58±1,52	12		18,11±1,73	5		17,93±1,95	6	
BE_a	1. 15 Tg. a. HT	-2,13±1,43	14		-2,58±2,17	6		-2,17±1,73	10	
	2. 1 Std. a. HT	-1,87±1,25	13		+0,50±1,68	6		+0,93±2,16	10	
	2a. 15Std.bei HT	-1,73±2,13	13		-0,21±2,36	5		-5,08±3,97	9	
	3. 3 Std.bei HT	-1,95±1,86	12		-1,13±2,79	5		-4,39±1,50	6	
	4. 4 Tg. p. HT	-2,33±1,73	12		-1,96±1,83	5		-2,20±1,46	6	

Legende zu den Tabellen und Abbildungen

Signifikanz innerhalb ein und derselben Gruppe

*A = sign. Veränd. gegenüber dem 1. Wert
 *B = sign. Veränd. gegenüber dem 2. Wert
 *C = sign. Veränd. gegenüber dem 2a. Wert
 *D = sign. Veränd. gegenüber dem 3. Wert
 *E = sign. Veränd. gegenüber dem 4. Wert

Signifikanz zwischen den drei Versuchsgruppen

a = Gruppe I gegenüber Gruppe II sign.
 b = Gruppe I gegenüber Gruppe III sign.
 c = Gruppell gegenüber Gruppe III sign.

$\bar{x} \pm SD$ = Mittelwert mit Standardabweichung

a.HT = ante Hyperthermie

p.HT = post Hyperthermie

n = Anzahl der Tiere

Abb. 12 Arterieller Sauerstoffpartialdruck

mm Hg

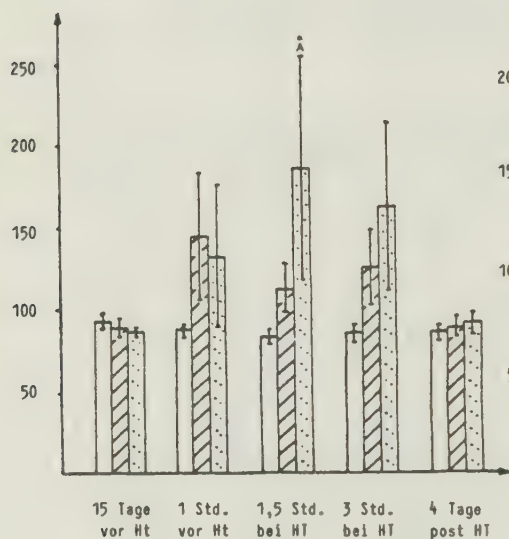


Abb. 13 Arteriellies Bikarbonat

mmol/l

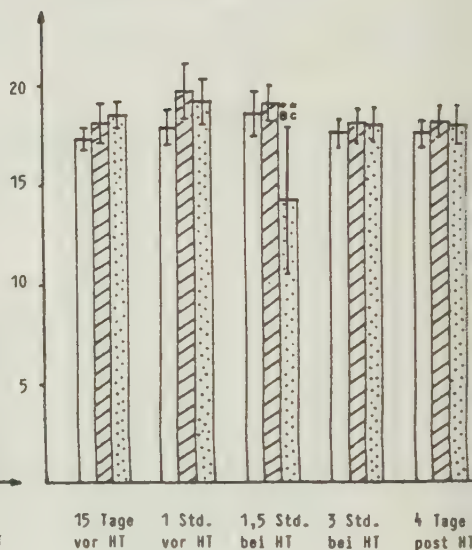
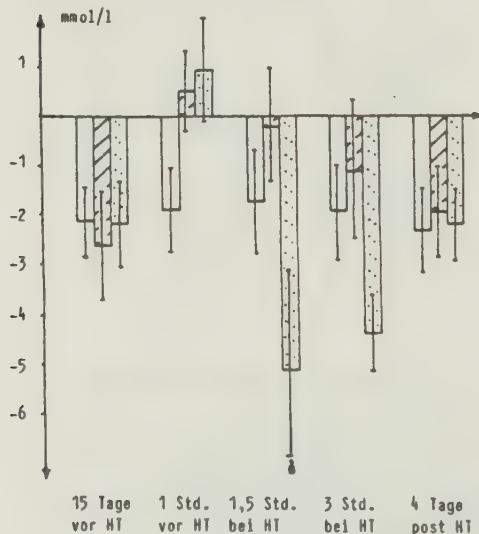


Abb. 14 Arterieller Base Excess

mmol/l



Legende

- = unbehandelte Kontrollgruppe tumor-tragender Kaninchen (Gruppe I)
- ▨ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf ohne Hyperthermie während 180 min (Gruppe II)
- ▤ = Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf und Hyperthermie bei 42,5°C während 180 min (Gruppe III)

* = signifikant $p \leq 0,05$

I = Standardabweichung

4.2.6.1. pH - Wert

Referenzbereich beim Kaninchen:

7,35 - 7,42 $-\log H$ (38, 75)

Der pH - Wert der Kontrollkaninchen liegt während des Tumorstadiums konstant um 7,40 (Tab. 11).

Auch in der Gruppe II treten keine nennenswerten Schwankungen auf. Von initial 7,42 fällt der pH - Wert in der Gruppe III gegen Ende der Hyperthermie auf 7,38, um 4 Tage post perfusionem wieder leicht anzusteigen.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.6.2. Arterieller O_2 - Partialdruck (P_aO_2)

Referenzbereich beim Kaninchen:

83 $\pm$ 7,9 mmHg (38)

In der Gruppe I liegen die PO_2 - Werte während des Versuchszeitraums zwischen 83,42 und 92,65 mmHg (Tab. 11, Abb. 12). Mit 186,21 mmHg wird bei den hyperthermierten Kaninchen nach 90 minütiger Hitzeexposition ein gegenüber dem Initialwert signifikant erhöhter O_2 - Partialdruck gemessen ($p \leq 0,05$). Gegen Ende der Hyperthermie sinkt der Wert auf 163,78 mmHg und erreicht in den Tagen nach dem Überwärmungsversuch 92,59 mmHg.

Bei den Kaninchen der Gruppe II beobachtet man im Anschluß an die Operation einen erhöhten PO_2 - Wert von 145,31 mmHg. Danach sinkt der Druck auf 113,7 und 126,4 mmHg und liegt mit 89,7 mmHg in den Tagen post perfusionem im Bereich der Initialwerte.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.6.3. Arterieller CO_2 - Partialdruck (PaCO_2)

Referenzbereich beim Kaninchen: $34 \pm 4,2$ mmHg (38)

Die gemessenen Partialdruckwerte für CO_2 liegen zum Zeitpunkt der Tumorinokulation in allen drei Gruppen zwischen 30,4 und 31,9 mmHg (Tab. 11).

In der Gruppe der Kontrollkaninchen werden während der Wachstumsphase nur unwesentliche Schwankungen beobachtet.

Während der Perfusion kommt es in den Gruppen II und III zu einem leichten Partialdruckabfall auf 28,4 bzw. 28,1 mmHg. Nach beendetem Eingriff werden wieder Ausgangswerte erreicht. Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

4.2.6.4. Arterielltes Bikarbonat (HCO_{3a}^-)

Referenzbereich beim Kaninchen: $22,9 \pm 6,2$ mmol/l
(38)

Die Initialwerte für Bikarbonat betragen 17,3 - 18,6 mmol/l (Tab. 11, Abb. 13).

Die Kontrollkaninchen zeigen relativ konstante Bikarbonatwerte bis zum 19. Tag.

Mit 19,8 mmol/l wird im Anschluß an die Kanülierung in der Gruppe II ein leicht erhöhter Wert gemessen.

Zu einem signifikanten Abfall der Bikarbonatkonzentration, von initial 18,6 auf 14,3 mmol/l, kommt es nach 90 minütiger Hyperthermie in Gruppe III ($p \leq 0,05$). Gegen Ende der Perfusion steigt der Wert auf 15,7 mmol/l, um 4 Tage nach Hyperthermie 17,9 mmol/l zu erreichen.

Ein Gruppenvergleich ergibt einen signifikanten Unterschied der Gruppe II gegenüber der Gruppe III am Ende der 3 - stündigen Plateauphase.

4.2.6.5. Arterieller Base Excess (BE_a)

Referenzbereich beim Kaninchen:

$-0,76 \pm 7,2$ mmol/l (38)

Der Base Excess schwankt bei den Kontrollkaninchen zwischen $-1,7$ und $-2,3$ mmol/l (Tab. 11, Abb. 14).

Zu einem Anstieg auf $+0,5$ bzw. $+0,9$ mmol/l kommt es in den Gruppen II und III nach der Kanülierung.

Während in der Gruppe II nach 90 bzw. 180 minütiger Perfusion Werte von $-0,2$ und $-1,13$ mmol/l gemessen werden, sinkt der Base Excess bei den hyperthermierten Kaninchen signifikant auf $-5,0$ und $-4,3$ mmol/l ($p \leq 0,05$).

Post perfusionem beträgt der Base Excess bei den operierten Tieren $-1,9$ bzw. $-2,2$ mmol/l.

Ein Vergleich zwischen den Gruppen ergibt keine signifikanten Unterschiede.

5. Diskussion

5.1. Versuchsmodell und VX₂-Tumor

Trotz großer operations- und perfusionstechnischer Schwierigkeiten (siehe kapitel 4.1.) ist es gelungen, ein Kaninchenmodell für die extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie zu entwickeln und Aussagen darüber zu machen, welche Wirkung eine derartige Wärmebehandlung am Tumor hervorruft.

Die extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie wird bereits seit Jahren von Parks et al (91) in den USA mit Erfolg beim Menschen durchgeführt und ist jetzt auch von einer Münchner Arbeitsgruppe in modifizierter Form etabliert worden (79).

Das Kaninchenmodell der vorliegenden Arbeit ähnelt jenem von Parks et al. am Menschen, mit dem Unterschied, daß beim Kaninchen versucht wird, eine Tumorschädigung auch ohne Zytostatikazusatz zu erzielen.

Die Erstellung eines Tiermodells erfolgt zur Erforschung von Einzelfragen, die am Patienten zum Teil schon aus ethischen Gründen nicht entschieden werden können.

So ist es möglich, am Kaninchenmodell sowohl die Temperaturgrenzen, als auch die optimale Hyperthermieexpositionszeit experimentell zu ermitteln. Die schnelle Generationsfolge ermöglicht es, innerhalb eines recht kurzen Zeitraums beliebig reproduzierbare Werte zu erhalten.

bedingt dadurch, daß in der Nackenregion der Kaninchen drei Tumoren implantiert werden können, ergibt sich die Möglichkeit, zu verschiedenen Zeitpunkten Tumormaterial für die Histologie zu entnehmen.

Der VX₂-Experimentaltumor des Kaninchens wird für die beschriebenen Versuche gewählt, weil bereits in früheren Arbeiten von einer selektiven Wärmeempfindlichkeit dieses Tumors berichtet wird (90, 91, 92).

Es liegt daher nahe, die Wirkung der extrakorporal induzierten Ganzkörperhyperthermie an einem bekannten und gut transplantablen Tumor zu untersuchen.

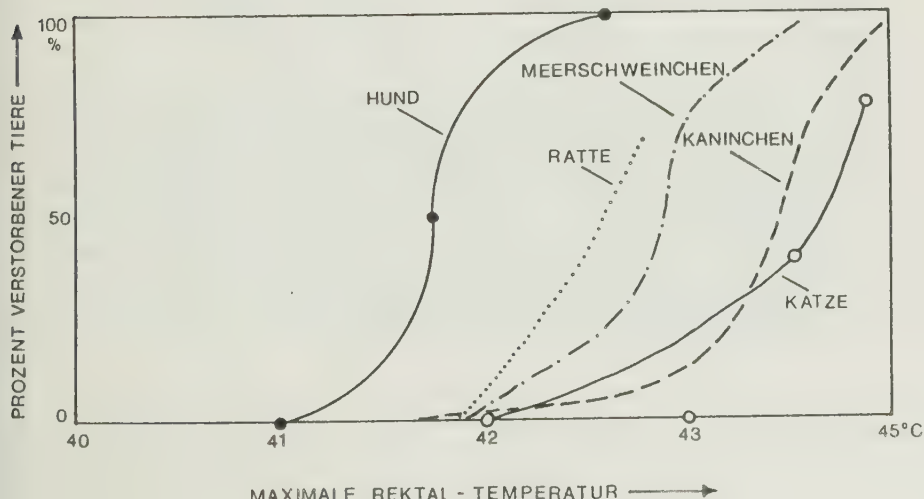
Die mechanische Tumordisaggregation läßt zwar keine exakte Bestimmung der Anzahl transplantierte Zellen zu, gewährleistet aber ein gleichförmiges Tumorstadium. Während der Versuchsdauer treten weder Spontanregressionen noch Wachstumsstagnationen auf.

Als Versuchstiere werden Kaninchen verwendet, weil

1. Kaninchen ausreichend groß sind, um ein Katheterisieren der A. und V. femoralis für einen extrakorporalen Kreislauf technisch durchführbar zu machen,
2. mehrere Tumoren implantiert werden können,
3. die angestrebten Temperaturen von $42 - 43^{\circ}\text{C}$ von Kaninchen (neben Katzen) besser toleriert werden, als von anderen Tieren (1) (Abb. 15).
4. der kaninchenspezifische VX_2 -Experimentaltumor, der sich durch gute Übertragbarkeit, eine hohe Angehärte, konstantes Wachstum und seine Thermosensibilität auszeichnet (32, 115) problemlos transplantiert werden kann.

Abb. 15 Wärmeteranzkurve

Unterschiedliche Wärmeteranz verschiedener Versuchstierspezies nach Adolph (1).



Die Rollerpumpe, die der Aufrechterhaltung der extrakorporalen Zirkulation dient, bewirkt eine mechanische Schädigung der Erythrozyten und hat somit unmittelbaren Einfluß auf die Bilirubin-, Hämoglobin-, Erythrozyten- und Hämatokritwerte (siehe 4.2.1.3., 4.2.4.1., 4.2.4.4.). Auf die Überlebensrate haben diese Schädigungen keinen Einfluß. Während der Zeit des Tumorstadiums vor der extrakorporalen Perfusion treten bis auf eine Ca - Erhöhung (4.2.2.3. und 5.3.) keine Veränderungen in den Blutparametern auf. Veränderungen während und nach der Perfusion können also tatsächlich auf das Therapiemodell zurückgeführt werden.

5.2. Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin

5.2.1. Harnstoff - Stickstoff

Harnstoff wird in der Leber aus Ammoniak gebildet. Es ist damit ein wenig toxisches Stoffwechselprodukt des Eiweißabbaus. Eine renal bedingte Harnstoffserhöhung tritt erst auf, wenn bereits mehr als zwei Drittel der Nephronen geschädigt sind (72).

Während der Perfusion kommt es zu einem signifikanten Anstieg der Harnstoffwerte auf 19,5 bzw. 24,0 mg/dl. Da sich diese erhöhten Werte noch im Normbereich befinden und in den Tagen post Hyperthermie geringere Serum - Konzentrationen gemessen werden, ist davon auszugehen, daß sie nicht durch Nierenschädigung bedingt sind, sondern ein vermehrter endogener Eiweißkatabolismus, bedingt durch die Perfusion, die erhöhte Körpertemperatur und das OP - Trauma, einen temporären Anstieg der Blutwerte hervorruft. Beim Menschen wird ebenfalls von einem deutlichen Anstieg der Harnstoffwerte während Hyperthermie berichtet (117, 135). Man führt dies auf eine Veränderung der Nierenfunktion und einen vermehrten Eiweißzerfall zurück.

5.2.2. Kreatinin

Kreatinin entsteht endogen im Muskelstoffwechsel. Es wird in den Nieren glomerulär filtriert. Die Höhe des Serum - Kreatinins steht in direkter Relation zur Abnahme der glomerulären Filtration und ist somit der beste Indikator der Nierenfunktion.

Es kommt jedoch auch bei starker körperlicher Anstrengung zu einer Erhöhung des Kreatininwertes.

Sowohl beim Menschen, als auch beim Tier kann unter verschiedenen Überwärmungsmaßnahmen u.a. ein Anstieg des Kreatinins beobachtet werden (54, 71, 117).

Die eigenen Untersuchungen zeigen ebenfalls einen signifikanten Anstieg des Serum - Kreatinins während der Hyperthermie.

Neben einer passageren Niereninsuffizienz (35) könnte nach Meinung von Fabricius et al. (40) eine vorübergehende Ischämie der Nieren dafür verantwortlich sein.

Als Ursache für den Kreatininanstieg kann auch die gleichzeitig auftretende Hyperglykämie durch Anhäufung von Ketonensäuren diskutiert werden. Da einige Tage nach der Perfusion sinkende Werte gemessen werden, ist eine nachhaltige Niereninsuffizienz relativ unwahrscheinlich.

5.2.3. Bilirubin gesamt

Bilirubin entsteht hauptsächlich beim Abbau von Hämoglobin vorwiegend im retikuloendothelialen System, in der Milz, den Kupffer'schen Sternzellen der Leber und im Knochenmark. Nach Glucuronidierung wird es durch ein aktives Transportsystem über die Gallenkapillaren in den Darm ausgeschieden. Ein Anstieg der Bilirubinwerte von 0,14 mg/dl auf 0,21 mg/dl kann sowohl bei den hyperthermierten, als auch bei den Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf beobachtet werden.

Da es nach Hyperthermie zu einem Konzentrationsanstieg kommt ist zu vermuten, daß die mehrstündige extrakorporale Perfusion unter Einwirkung der Rollerpumpe einen Erythrozytenzerfall hervorgerufen hat.

Analoge Beobachtungen werden auch bei hyperthermer Behandlung des Menschen gemacht (35, 101).

5.3. Elektrolyte

Die Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid üben wichtige Stoffwechselfunktionen aus. Sie beteiligen sich u.a. an der Regulierung des Säure - Basen - Haushalts und dienen der Aufrechterhaltung des osmotischen Drucks in Körperflüssigkeiten und Zellen, sind also zugleich Regulatoren des Wasserhaushalts. In den zwei Flüssigkeitsräumen sind die Elektrolyte unterschiedlich verteilt. Kalium liegt zu 95 % im intrazellulären Raum (IZR) vor und bestimmt dort zu einem großen Teil den osmotischen Druck.

Für den osmotischen Druck in der extrazellulären Flüssigkeit sind primär Na^+ und Cl^- verantwortlich. Hier stellt Natrium etwa 90 % aller Kationen und Chlorid etwa 70 % aller Anionen (116).

Während des Tumorstwachstums treten keine signifikanten Veränderungen der Elektrolytkonzentrationen auf.

Andere Autoren beobachten hingegen sowohl eine Hypokaliämie (140), als auch steigende Kaliumwerte (141) für den Zeitraum des VX_2 - Tumorstwachstums.

Die z.T. signifikant ansteigenden Elektrolytwerte in den Gruppen mit extrakorporalem Kreislauf bzw. mit Hyperthermie sind substitutionsbedingt. Während der Perfusion wird ausreichend Kalium und NaCl infundiert.

Kalzium ist zu 99 % in Knochen und Zähnen enthalten. Etwa 1 % entfällt auf die extrazelluläre Flüssigkeit. Das im Plasma vorkommende Kalzium liegt etwa zur Hälfte in ionisierter, biologisch wirksamer Form vor. Die Homöostase des Plasmakalziums wird durch das Parathormon und das Kalzitinin geregelt.

Die Beobachtung in den eigenen Untersuchungen, daß es während des Tumorwachstums zu einem signifikanten Anstieg der Serum - Kalzium - Konzentration kommt, wird auch von anderen Autoren gemacht (66, 67, 130, 141).

Hough et al. (66) vertreten die Auffassung, daß die Hyperkalzämie wahrscheinlich durch zirkulierendes Prostaglandin E_2 (PG E_2) verursacht wird, welches vom Tumor freigesetzt die Ca - Resorption aus dem Knochen stimuliert.

Bei den Kaninchen der Gruppen II und III kommt es nach 3 - stündiger Perfusion zu einem geringfügigen Abfall der Kalziumwerte. Auffallend ist, daß in der Hyperthermiegruppe während der postoperativen Tage nur ein leichter Konzentrationsanstieg zu verzeichnen ist, wohingegen die Gruppe I deutlich steigende Tendenzen aufweist.

Diese Beobachtung könnte mit einer Schädigung der Tumorzellen unter Hitzeeinwirkung und einer daraus resultierenden Verminderung der PG E_2 - Freisetzung erklärt werden.

5.4. Protein gesamt

Mit Ausnahme der Immunglobuline wird fast das gesamte Plasma-Protein in der Leber gebildet. Die Proteine spielen eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung des onkotisch - osmotischen Drucks und dienen als Vehikel für zahlreiche Arzneimittel, Vitamine, Hormone, Lipide, primäres Bilirubin u.a.

Der Plasmaproteinspiegel kann passiv durch Wasserverlust (Dehydration) vermehrt bzw. durch Wasservermehrung (Hyperhydration) vermindert werden.

Echte Erhöhungen kommen bei entzündlichen Erkrankungen vor, Verminderungen bei Synthesestörungen und Eiweißverlusten (76).

In der Literatur werden Hypoproteinämien u.a. in Verbindung mit kachexie, Leberinsuffizienzen, generalisierter Tumorerkrankung, schweren Verbrennungen und nach Infusionen gesehen (118).

Die erniedrigten Proteinwerte der kanülierten und hyperthermierten Kaninchen könnten Ausdruck eines vermehrten endogenen Eiweißkatabolismus sein, wie er sich auch in der Harnstoff - Stickstoffkonzentration widerspiegelt.

5.5. Blutzucker und Lactat

Unter der Bezeichnung Blutzucker faßt man die im Blut (nach Enteiweißung) vorhandenen Kohlenhydrate zusammen. Den wesentlichen Anteil daran hat die Glucose. Die Regulation des Blutzuckerspiegels erfolgt über die Hormone Insulin und Glucagon (116).

Die Lactatbildung erfolgt im Organismus unter anaeroben Bedingungen durch den Abbau von Glucose. Bei vermehrter Muskelarbeit und bei Hyperventilation kommt es zu einem erhöhten Anfall von Lactat und zu Lactatazidose. Ursache dafür ist eine Gewebshypoxie mit verstärkter anaerober Glykolyse z.B. im Schock und während Operationen. Bei der Betrachtung des Verhaltens von Blutzucker und Lactat fällt auf, daß beide Werte während der Hyperthermie ansteigen und gleichsinnig nach der Perfusion wieder abfallen.

Ein Anstieg der Glucosewerte bei Hyperthermie und Fieber gehört zu den häufig beobachteten und beschriebenen blutchemischen Befunden. Jeder unspezifische Streß führt über vermehrte Adrenalinausschüttung zu Hyperglykämie, desweiteren zu erheblichen Glykogenverlusten der Leber und gesteigerter Ketogenese (117).

Dickson und Calderwood (31) und v. Ardenne (10) versuchen diesen Effekt therapeutisch zu nutzen: Durch Zufuhr von Glucose wird für die Dauer der Therapie ein hoher Blutzuckerspiegel erreicht, der einen deutlichen Anstieg des Blutlactats nach sich zieht. Eine Senkung des Blut pH mit erhöhter Hitzeempfindlichkeit und verminderter Mikrozirkulation im Tumorgewebe ist die Folge. Ein Anstieg des Glucose- und Lactatspiegels während der Perfusion ist in den vorliegenden Untersuchungen sicherlich auch durch die Substitution mit Glucose- und Ringer - Lactat - Infusionen bedingt. Die Lactatazidose spiegelt die metabolische Azidose wieder, die anhand der Blutgaswerte beobachtet werden kann (Säure - Basen - Haushalt 5.8.).

5.6. Hämatologische Parameter

5.6.1. Fibrinogen

Fibrinogen ist ein Plasmaprotein, das in der Leber synthetisiert wird und bei dem komplexen Vorgang der Blutgerinnung eine Rolle spielt. Die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin erfolgt in einem mehrstufigen Prozeß.

Über Störungen der Blutgerinnung mit Entwicklung von Hämorrhagien und disseminierter intravasaler Koagulopathie bei experimenteller und therapeutischer Hyperthermie und auch im Fieber wird aus der Humanmedizin berichtet (36, 72, 78, 108, 117).

Um diesen Gerinnungsstörungen vorzubeugen, erhalten die hyperthermierten und kanülierten Kaninchen initial und in regelmäßigen zeitlichen Abständen während der Perfusion hohe Heparindosen. Die geringfügigen Schwankungen der Fibrinogenkonzentration unter Wirtzeinwirkung können verdünnungsbedingt sein.

5.6.2. Erythrozyten

Die Erythrozyten dienen vornehmlich dem Transport des Sauerstoffs von der Lunge zum Gewebe und der Kohlensäure in umgekehrter Richtung. Ihr wesentlicher Bestandteil ist das Hämoglobin, welches Sauerstoff locker binden kann (116).

Bei den hyperthermierten und kanülierten Kaninchen der Gruppen II und III fällt auf, daß während der Perfusion Erythrozytenwerte gemessen werden, die im unteren Bereich der Norm liegen. Ein Verdünnungseffekt, thermische Schädigung und mechanische Hämolyse durch ROLLERPUMPE und extrakorporales Anschlußsystem sind als Ursache denkbar. Die mechanisch bedingte Hämolyse deckt sich mit dem Anstieg des Bilirubinwertes. Braasch (16) macht ähnliche Beobachtungen:

Er perfundiert selektiv einzelne Körpergebiete bei Hunden mit auf 45°C erhitztem Blut und beobachtet teils massive Hämolysen und starke Erythrozytenquellung.

5.6.3. Leukozyten

Zu den vielseitigen Aufgaben der Leukozyten im Körper gehört die Abwehr pathogener Bakterien, die Bildung von Enzymen und Schutzstoffen sowie die Phagozytose. Über das periphere Blut gelangen die Leukozyten, die im Knochenmark gebildet werden, an ihren Wirkort.

Eine Änderung der Leukozytenkonzentration im Sinne einer Leukozytose kann im Tierexperiment bei Extremhyperthermie beobachtet werden (106). Der Autor sieht dies als Folge einer mikroskopisch nachweisbaren Gefäßendothelschädigung. Vom Menschen berichtet man im Zusammenhang mit Hitzetherapie von einem Absinken der Leukozytenzahlen, als auch von ausgeprägten Leukozytosen (62, 81, 100).

Zum Zeitpunkt der Operation kommt es bei den Kaninchen zu einem leichten Anstieg der Leukozyten. Gegen Ende der Behandlung werden wieder normale Werte gemessen.

Die kurzfristig erhöhten Leukozytenzahlen könnten Folge des operativen Eingriffs und den damit verbundenen körperlichen Belastungen sein.

5.6.4. Thrombozyten

Thrombozyten sind kernlose, scheiben- oder spindelförmige Gebilde (18). Sie entwickeln sich aus Megakaryozyten vor allem im Knochenmark.

Die Thrombozyten wirken u.a. mechanisch gefäßabdichtend, indem sie das Substrat des hämostatisch wirkenden Plättchen-thrombus liefern (118). Der Anstieg der Thrombozytenzahl kanülierter Kaninchen post operationem ist als reaktives Phänomen im Zusammenhang mit diesem Eingriff zu sehen.

5.6.5. Hämoglobin (HB)

Der rote Blutfarbstoff, das Hämoglobin, ist der funktionell wichtigste Teil der Erythrozyten mit der Aufgabe des Sauerstofftransportes.

Da zwischen den Erythrozyten und dem Hämoglobin derart enge Beziehungen bestehen, ist ein gleichsinniges Verhalten bei einem Abfall und einem Abstieg zu erwarten.

Diese Vermutung wird durch die Messungen während der Hyperthermie bestätigt.

5.6.6. Hämatokrit (HK)

Der Hämatokrit gibt den prozentualen Anteil der Erythrozytenmasse am Gesamt - Blutvolumen an. Er hängt von Zahl und Volumen der Erythrozyten einerseits und vom Plasmavolumen andererseits ab (76).

Der signifikant erniedrigte Wert gegen Ende der Hyperthermie ist als Folge der Substitution (Verdünnungseffekt) und der mechanisch bedingten Hämolysen zu sehen.

5.7. Enzyme

5.7.1. GOT, GPT

Die GOT ist ein sog. bilokuläres Enzym, d.h. sie kommt sowohl im Zytoplasma, als auch in den Mitochondrien vor. Das Enzym wird in zahlreichen Organen gefunden, u.a. auch im Herzmuskel, ist also nicht leberspezifisch (76).

Die GPT findet sich im Zytoplasma der Leberparenchymzelle. Erhöhungen des Enzyms im Serum treten schon bei leichteren Schädigungen der Leber auf.

Eine große Anzahl von Untersuchern stellen Enzymaktivitätserhöhungen während Hitzebehandlung fest (14, 65, 81, 85, 101). Bei extremer Ganzkörperhyperthermie, mit Temperaturen über 42°C werden von Pettigrew et al. (101) und Blair und Levin (14) schwere Komplikationen wie disseminierte intravasale Gerinnung, Herz- Kreislaufversagen und Lebernekrosen beschrieben.

Die in den eigenen Versuchen zu beobachtende signifikante Erhöhung der GOT, sowie eine leichte Erhöhung der GPT am Ende der dreistündigen Hyperthermie deuten auf allgemeine Organbelastung und eine leichte Leberzellschädigung hin. Da post perfusionem niedrigere Werte gemessen werden, ist anzunehmen, daß es sich um eine passagere Schädigung handelt.

5.7.2. Alkalische Phosphatase

Die AP ist kein einheitliches Enzym, sondern eine Gruppe von Isoenzymen, die hauptsächlich über die Galle ausgeschieden werden. Die AP wird in der Leber, im Skelettsystem, in der Dünndarmschleimhaut, der Niere, der Placenta, der Milz sowie in weißen und roten Blutzellen gebildet (76). Eine Erhöhung weist in erster Linie auf Leber- oder Skeletterkrankungen hin.

In den eigenen Untersuchungen steigt die Aktivität der AP während der hyperthermen Behandlung am Kaninchen. Auch bei den kanülierten Tieren kommt es zu einem leichten Anstieg. Sowohl hämolytische Vorgänge, bei denen es zur Freisetzung von AP aus Erythrozyten und Leukozyten kommt, als auch eine Parenchymschädigung der Leber mit mehr oder minder stark ausgeprägter Cholestase sind zu diskutieren. Deutliche Aktivitätserhöhungen können auch beim hyperthermierten Hund (129), sowie nach Wärmebehandlung beim Menschen beobachtet werden. (81).

5.7.3. Gamma GT

Die γ - GT ist nicht ausschließlich in der Leber lokalisiert, sie wird aber praktisch nur bei Leber- und Gallenwegserkrankungen im Plasma vermehrt angetroffen (intra- und posthepatische Cholestase). Sie ist hauptsächlich in der Zellmembran lokalisiert (72).

Die γ - GT zeigt während Hyperthermie und Kanülierung, wie auch schon die AP, einen Anstieg der Aktivität. Auch hier ist zu vermuten, daß Zellschädigungen im Bereich von Leber und Gallengängen die erhöhten Werte bewirken.

5.8. Säure - Basen - Haushalt

Der pH - Wert des Blutes wird in sehr engen Grenzen konstant gehalten. Verantwortlich hierfür sind hauptsächlich Puffersysteme, von denen das wichtigste das $\text{H}_2\text{CO}_3 / \text{HCO}_3^-$ - Verhältnis ist. Die Aufrechterhaltung, bzw. Wiederherstellung eines physiologischen pH - Wertes ist von vitaler Bedeutung. Säuren werden über die Lunge (CO_2) und Nieren, Basen durch die Nieren ausgeschieden (76).

Die Blutgasmessungen während der Hyperthermie ergeben Werte im Sinne einer metabolischen Azidose mit erniedrigtem pH - Wert, leicht erniedrigtem bis normalem PCO_2 , erniedrigtem HCO_3^- und negativem Base Excess.

Die signifikant erhöhten PO_2 - Werte sind Folge der ausgeprägten Hyperventilation mit einer Atemfrequenz von über 200/min (physiolog. Atemfrequenz: 30 - 60/min) als Ausdruck der versuchten Gegenregulation auf die Hyperthermie und Folge der Sauerstoffzufuhr über die Atemmaske.

5.9. Schlußbetrachtungen

Betrachtet man das Gesamtkonzept der extrakorporal induzierten Ganzkörperhyperthermie kritisch, so fallen neben den anfänglichen operationstechnischen vor allem die Probleme auf, die sich aus den hohen Hyperthermietemperaturen und den sehr langen Perfusionszeiten ergeben.

Die Ergebnisse zeigen jedoch, daß durch Ganzkörperhyperthermie eine objektiv nachweisbare und reproduzierbare Tumorschädigung erreicht wird.

So kommt es bei den Kaninchen der Gruppe III (Hyperthermie bei $42,5^{\circ}\text{C}$ für 180 Minuten) zu angiographisch nachweisbaren multiplen Gefäßkonstriktionen sowie Gefäßabbrüchen (4). Die computertomographische Auswertung zeigt, daß das Tumornekrosevolumen in der hyperthermierten Kaninchengruppe zwei Tage post perfusionem bei 85 % liegt, jenes der unbehandelten Kontrollgruppe dagegen nur bei 32 % (133).

Die histologischen Präparate zeigen ausgedehnte hämorrhagische und nekrotische Bezirke mit zerstörten Tumorkapillaren. Die Gefäße sind weit dilatiert und überwiegend thrombosiert. In vielen Bereichen des Tumors finden sich auch komplette Tumorzellzerstörungen mit Auflösung der Zellgrenzen (65).

Daraus resultiert, daß durch Hyperthermie eine Verzögerung des Tumorwachstums für einen begrenzten Zeitraum erreicht wird (Abb. 16, 17 S. 70). Aufgabe zukünftiger Experimente wäre es, die Wirkung der Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie zu untersuchen. Die systemische Kombinationstherapie wäre die Methode der Wahl, wenn es gelänge die zytotoxische Wirkung der Chemotherapeutika zu verstärken und ihre Nebenwirkungen abzuschwächen.

Die untersuchten Parameter sowohl der Kontroll- als auch der Hyperthermiegruppen bescheinigen dem Kaninchenmodell eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Es scheint als experimentelles Referenzmodell zum Therapiekonzept beim Menschen geeignet.

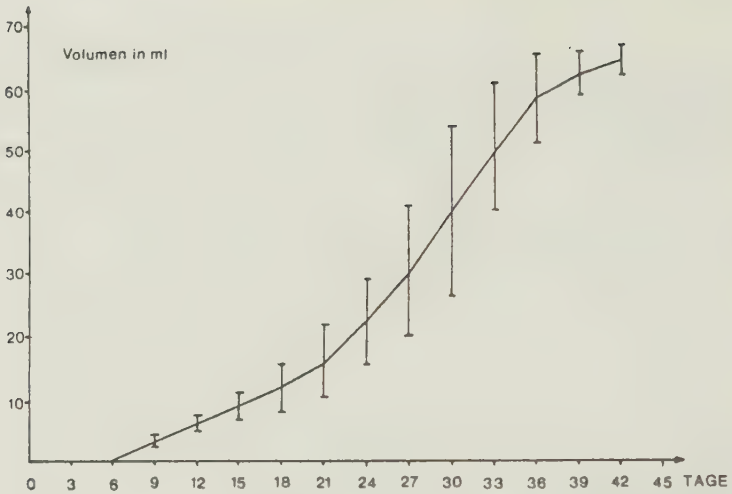


Abb.16 Tumorwachstum bei Kontrollkaninchen ohne Kanülierung (Angerer (4))

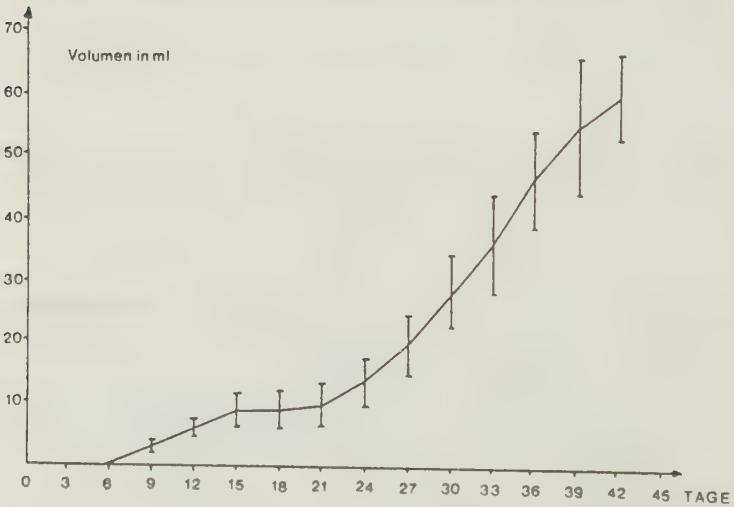


Abb.17 Tumorwachstum bei Kaninchen mit Hyperthermie bei $42,5^{\circ}\text{C}$ während 180min; 15.Tag = Hyperthermietag (Angerer (4))

6. Zusammenfassung

Im Rahmen eines Großversuchs erfolgt die Untersuchung klinisch - chemischer Parameter an 15 VX₂ tumortragenden Kaninchen vor, während und nach extrakorporal induzierter Ganzkörperhyperthermie (rektal 42,5°C) (Gruppe III).

Analoge Blutuntersuchungen werden an 19 tumortragenden Kontrollkaninchen (Gruppe I) sowie an 10 tumortragenden Kaninchen mit extrakorporalem Kreislauf unter normothermen Perfusionsbedingungen (Gruppe II) durchgeführt.

Es wird eine Methode entwickelt, die es gestattet, mittels eines arterio - venösen Shunts von A. und V. femoralis das Blut über ein Wärmeaustauschersystem, ähnlich einer Dialyseeinheit, zu erhitzen und eine angestrebte Körpertemperatur von 42,5°C über 180 Minuten aufrecht zu erhalten.

Die Untersuchungen ergeben einen signifikanten Anstieg der Serum - Kalzium - Werte während des Tumorstadiums in allen drei Kaninchengruppen.

Diese Hyperkalzämie wird wahrscheinlich durch zirkulieren des Prostaglandin E₂ verursacht, welches vom Tumor freigesetzt die Ca - Resorption aus den Knochen stimuliert.

Die z.T. signifikanten Veränderungen der Retentionswerte, der Elektrolyte, sowie der hämatologischen Parameter sind substitutionsbedingt oder resultieren aus der mechanischen Beeinflussung durch das extrakorporale System.

Auffallend sind die erhöhten Konzentrationen der Leberenzyme für die Dauer der Hyperthermie. Sie lassen vermuten, daß es durch die Perfusion zur passageren Leberzellschädigung kommt.

6.1. Summary

An experimental model of extracorporeal induced whole body hyperthermia in tumor bearing rabbits -
- hematological and serological investigations -

Within the scale of a large trial an investigation takes place of clinical - chemical - parameters in 15 VX₂ - tumor bearing rabbits before, during and after extracorporeal induced whole body hyperthermia at a rectal temperature of 42,5°C (group III).

Analogical blood investigations are practiced in 19 tumor bearing control rabbits (group I) as well as in 10 tumor bearing rabbits with extracorporeal circuit in normothermia (group II).

A method has been developed which allows to heat the blood and to keep up a body temperature of 42,5°C over 180 minutes by means of an arterio - venous shunt of the A. and V. femoralis by an extracorporeal heat exchanger.

The here mentioned investigations show a significant increase of the serum calcium during tumor growth in all three groups. This hypercalcemia is probably caused by the circulating prostaglandin E₂ which stimulates the Ca - resorption after being released by the tumor.

The partly significant variations of blood urea nitrogen and serum creatinine, of the electrolytes and the hematological parameters are the results of substitution or mechanical influence of the extracorporeal system.

Striking are the higher concentrations of the liver enzymes for the time of hyperthermia.

One can suppose, that this perfusion causes a temporal but self curable liver damage.

7. Literaturverzeichnis

(1) ADOLPH E.F.:

Tolerance to heat and dehydration in several
species of mammals.
Amer. J. Physiol. 151, 564-575 (1947)

(2) AIGNER K., SCHWEMMLE K.:

Technik der isolierten Extremitätenperfusion.
Langenbecks Arch. Chir. 359, 113-122 (1983)

(3) ALLEN C.W.:

Radiotherapy and Phototherapy.
London (1905)

(4) ANGERER R.:

Extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie
am VX₂-Tumor tragenden Kaninchen;
angiographische Aspekte.
Med. Diss. TU München (in Vorbereitung)

(5) ARDENNE v. M., KRÜGER W.:

Über die Auffindung eines Bereiches hoher
Selektivität zwischen Krebszellen und gesunden
Zellen bei der Krebstherapie mit Extremhyper-
thermie.
Naturwiss. 53, 436-442 (1966)

(6) ARDENNE v. M.:

Theoretische und experimentelle Grundlagen der
Krebs - Mehrschritt - Therapie.
VEB Verlag Volk und Gesundheit. 2. Auflage
Berlin (1970/71)

- (7) ARDENNE v. M., ARDENNE v. TH., BÖHME G.:
Dekawellen - Rasterhyperthermie. Ein neues
Diathermieverfahren mit homogenisierter Energie-
zufuhr und sehr hoher Tiefenwirkung im Körper-
gewebe.
Z. Physiotherapie 29, 225-243 (1977)
- (8) ARDENNE v. M.:
Sauerstoff - Mehrschritt - Therapie.
Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 2. Auflage (1980)
- (9) ARDENNE v. M.:
Krebs - Mehrschritt - Therapie;
Stand der Forschung.
Dt. Ärztebl. 33, 1560-1566 (1981)
- (10) ARDENNE v. M.:
Die manipulierte selektive Hemmung der Mikro-
zirkulation im Krebsgewebe.
J. Cancer Res. Clin. Oncolog. 103, 269-279 (1982)
- (11) BENDER E., SCHRAMM T.:
Untersuchungen zur Thermosensibilität von Tumor-
und Normalzellen in vitro.
Acta. Biol. Med. Germ. 17, 527-543 (1966)
- (12) BERKOWITZ D.M., ALEXANDER L., HOLLENBERGER N. K.:
A simple cell suspension method for transplan-
tation of VX₂ Carcinoma.
J. Nat. Canc. Inst. 54, 233-234 (1975)
- (13) BERND E.:
Über Thermopenetration.
Z. diät. physik. Ther. 8, 167-173 (1909)

- (14) BLAIR R. M., LEVIN W.:

Clinical experience of the induction and maintenance of whole - body hyperthermia.
Proc. 2nd Internat. Symp. Essen (1977)

- (15) BONATH K., NOLTE J., SCHNIEWIND A., SANDMANN H.,
FAILING K.:

Nüchternhaltung als Narkose - Vorbereitung und Nachsorge - Einfluß des Hungerzustandes auf den Säure - Basen - Haushalt und die Glukose - Konzentration des Blutes von Kaninchen unterschiedlicher Körpergewichte.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 95, 126-130 (1982)

- (16) BRAASCH D.:

Zur Pathogenese des tödlichen Kreislaufkollapses nach Überwärmung einzelner Organe auf 45°C.
Pflügers Archiv 278, 567-574 (1964)

- (17) BREASTED J.H.:

The Edwin Smith Surgical Papyrus.
Chicago, 1930.

- (18) BREDDIN K.:

Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
Suppl. 27, Stuttgart: F.K. Schattauer 1968

- (19) BRUNNER - ORNSTEIN M., RANDA K.:

Versuche mit einem Magnetron - Ultrakurzwellen-generator für Medizinische Zwecke.
Strahlenther. 59, 267-274 (1937)

- (20) BRUNS P.:

Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste.
Beitr. Klin. Chirg. 3, 443-446 (1887)

- (21) BURMEISTER P., NEUMANN H., VON DE TANN M., ENGELHARDT R.:
Ganzkörperhyperthermie - Einfluß auf das endokrine
System des Menschen.
DIA 5, 28-33 (1982)
- (22) BURNETT H.F., MABRY C.D., WESTBROOK K.C., CAMPBELL G.S.:
Isolation regional perfusion: an experimental
study.
Clin. For.: Tumors and Tumor
Immunity. 27, 123-125 (1977)
- (23) BUSCH W.:
Über den Einfluß, welchen heftigere Erysipelen
zuweilen auf organisierte Neubildungen ausüben.
Verh. Naturh. Preuss. Rhein. Westphal.
23, 28-30 (1866)
- (24) CASTILLO J., GOLDSMITH H.S.:
Immunological competence of heat - treated
extracts of tumor lymph nodes.
Arch. Surg. 106, 322-324 (1973)
- (25) CAVALIERE R., CIOCATTO E., GIOVANELLA B.C., HEIDELBERGER C.,
JOHNSON R.O., MARGOTTINI M., MOUDORI B., MORICCA G.,
ROSSI - FANELLI A.:
Selective heat sensitivity of cancer cells -
biochemical and clinical studies.
Cancer 20, 1351-1381 (1967)
- (26) COLEY W.B.:
The treatment of malignant tumors by repeated
inoculations of erysipelas - with a report of
ten original cases.
Am. J. Med. Sci. 105, 487-511 (1893)

- (27) CREECH O., KREMENTZ E.T., RYAN R.F., WINBLAD J.N.:
Chamotherapy of Cancer: Regional Perfusion
Utilizing an Extracorporal Circuit.
Ann. Surg. 148, 616-632 (1958)
- (28) CRILE G.JR.:
Heat as an adjunct to the treatment of cancer-
experimental studies.
Cleveland Clin. Quart. 28, 75-89 (1961)
- (29) CRILE G.JR.:
Selective destruction of cancers after exposure
to heat.
Ann. Surg. 156, 404-407 (1962)
- (30) DENIER A.:
Les ondes hertziennes ultracourtes de 80 cm.
J. Radiol. Electrol. 20, 193-196 (1936)
- (31) DICKSON J.A., CALDERWOOD S.K.:
In vivo hyperthermia of Yoshida tumors induces
entry of none - proliferating cells into cycle.
Nature 263, 772-774 (1976)
- (32) DICKSON J.A., SHAH D., WAGGOTT D., WHALLEY W.B.:
Tumor eradication in the rabbit by radio-
frequency heating.
Cancer Res. 37, 2162-2169 (1977)
- (33) DIETZEL F.:
Möglichkeit der Hyperthermiebehandlung
maligner Tumoren.
Hippokrates 46, 319-332 (1975)

- (34) DIETZEL F.:

Tumor und Temperatur.

Urban und Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, 1975

- (35) EISLER K., LANDAUER B., KOLB E., LANGE J., ZÄNKER K.S.:

Anästhesiologische Probleme bei therapeutischer
Ganzkörperhyperthermie.

Anästhesist 31, 505-506 (1982)

- (36) ENGELHARDT R.:

Kombinierte Strahlen- und Chemotherapie aus der
Sicht des Inter. Onkologen.

Urban und Schwarzenberg, München S. 88-95 (1979)

- (37) ENNEKING W.F., FYNN L.:

Effects of VX₂ carcinoma implanted in bone
of rabbits.

Cancer Res. 28, 1007-1013 (1968)

- (38) ERHARDT W., WEICHENMEIER I., TÖLLE W., BLÜMEL G.:

Die Frühphase des Respiratory Distress Syndroms
gezeigt am Modell des Weichteilhämatoms -
Beziehung zwischen Lungenmorphologie und Blut-
gasanalysen.

Hefte zur Unfallheilkunde 156, 458-466 (1983)

- (39) ERHARDT W.:

Anästhesieverfahren beim Kaninchen.

Tierärztl. Prax. 12, 391-402 (1984)

- (40) FABRICIUS H.-A., NEUMANN H., STAHN R., ENGELHARDT R.,
LÖHR G.W.:

Klinisch - chemische und immunologische Verän-
derungen bei Gesunden nach einer einstündigen
40°C - Ganzkörperhyperthermie.

Klin. Wschr. 56, 1049-1056 (1978)

- (41) FAZEKAS J.T., NERLINGER R.E.:
Localized hyperthermia adjuvant to irradiation
in superficial recurrent carcinomas:
a preliminary report on 46 patients.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7, 1457-1463 (1981)
- (42) FIELD S.B., HUME S., LAW M.P., MYERS R.:
Some effects of combined x-rays and hyperthermia
on normal tissues.
Radiat. Ther. Oncol. Group,
Hyperthermia Workshop, Buffalo (N.Y.) (1976)
- (43) FIELD S.B., BLEEHAN N.M.:
Hyperthermia in the treatment of cancer.
Cancer Treatm. Rev. 6, 63-94 (1979)
- (44) FISCHER B.:
Referenzbereiche von 18 Blutwerten und die
Bedeutung einiger Einflußgrößen auf Meßwerte bei
weiblichen Kaninchen.
Z. Versuchstierk. 22, 234-248 (1980)
- (45) FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und
Toxikologie.
Bibliographisches Institut Mannheim / Wien / Zürich
3. Auflage (1980)
- (46) GILES V.:
The historic development and modern application
of artificial fever.
New Orleans Med. Surg. J. 91, 655-668 (1938)
- (47) GIOVANELLA B.C., MORGAN A.C., STEHLIN J.S., WILLIAMS L.J.:
Selective lethal effect of supranormal temperatures
on mouse sarcoma cells.
Cancer Res. 33, 2568-2573 (1973)

- (48) GIOVANELLA B.C., STEHLIN J.S.JR., MORGAN A.C.:
Selective lethal effect of supranormal temperature
on human neoplastic cells.
Cancer Res. 36, 3944-3949 (1976)
- (49) GIOVANELLA B.C., MONDOVI B.:
Selective heat sensitivity of cancer cells:
Introduction.
Rec. Res. Cancer Res. 59, 1-6 (1977)
- (50) GOETZE O.:
Örtliche, homogene Überwärmung gesunder und
kranker Gliedmaßen.
Dtsch. Z. Chir. 234, 577-588 (1932)
- (51) GOTTSCHALK S.:
Zur Behandlung des ulcerierenden inoperablen
Cervixcarcinoms.
Zentralbl. Gynäkol. 79, 80-83 (1899)
- (52) HAAM F., FROST T.T.:
Changes in the parenchymatous organs produced
by artificial fever.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42, 99-103 (1939)
- (53) HAHN G.M., LI G.C., MARMOR J.B.:
Ultrasound and hyperthermia.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.
130, 189-203 (1978)
- (54) HAHN G.M.:
Hyperthermia and Cancer.
Plenum Press, New York (1982)
- (55) HALL L.W., CLARKE K.W.:
Veterinary Anaesthesia.
8. Ed. Bailliere - Tindall London (1983)

- (56) HALL R.R., SCHADE R.O., SWINNEY J.:
Effects of hyperthermia on bladder cancer.
Br. Med. J. 2, 593-594 (1974)
- (57) HARDMAN J.:
The angioarchitecture of the gliomata.
Brain, 63, 91-96 ((1940)
- (58) HEBOLD G., BLEUEL H.:
Standardwerte im Vollblut und Serum beim
Kaninchen.
Arzneim.-Forsch. 23, 1079-1081 (1973)
- (59) HECKEL M.:
Ganzkörpererwärmung und steuerbare Hyperthermie
mittels tiefpenetrierender kurzwelliger
Infrarotbestrahlung.
Med. Welt 8, 308-313 (1970)
- (60) HENDERSON M.A., PETTIGREW R.T.:
Induction of controlled hyperthermia in treatment
of cancer.
Lancet 1, 1275-1277 (1971)
- (61) HERBST M., SAUER R.:
Zur Strahlentherapie in lokaler Hyperthermie -
ein vorläufiger klinischer Erfahrungsbericht.
Strahlentherapie 5, 156, 331-335 (1980)
- (62) HERMAN T.S.:
Whole - Body Hyperthermia and Chemotherapy for
Treatment of Patients with Advanced, Refractory
Malignancies.
Cancer Treat. Rep. 66, 259-265 (1982)

(63) HILLING M.:

Extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie
am VX₂-Tumor tragenden Kaninchen;
histologische Aspekte.
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)

(64) HINKELBEIN W., NEUMANN H., ENGELHARDT R., WANNENMACHER M.:

Kombinierte Behandlung nichtkleinzelliger
Bronchialkarzinome mit Strahlentherapie und
moderater Ganzkörperhyperthermie.
Strahlentherapie 157, 301-304 (1981)

(65) HOFMANN M.:

Ein Beitrag zur Frage der Überwärmungsbehandlung
Krebskranker.
Strahlentherapie 93, 236-252 (1954)

(66) HOUGH A.JR., SEYBERT H., OATES J., HARTMANN W.:

Changes in bone and bone marrow of rabbits
bearing the VX₂- carcinoma; A comparison of
local and distant effects.
Am. J. Path. 87, 537-547 (1977)

(67) HUBBARD W.C., HOUGH A.J., JOHNSON R.M., OATES J.A.:

The site of VX₂ tumor transplantation affects
the development of hypercalcemia in rabbits.
Prostaglandins 19, 6, 881-889 (1980)

(68) HYMMEN U., WIELAND C.:

Leistung und Wirkungsmechanismus einer lokal
kombinierten Strahlentherapie - Wärmeanwendung.
Med. Klin. 71, 1183-1187 (1976)

(69) ILLIG L., AIGNER K.:

Therapie des malignen Melanoms unter besonderer Berücksichtigung der isolierten Extremitäten-perfusion.

Dt. Ärztebl. 49, 2911-2915 (1980)

(70) JONAK H., BECK H.:

Die hypertherme Zytostatikaperfusion - eine adjuvante Therapie bei Weichteilsarkomen der Extremitäten.

Langenbecks Arch. Chir. 355, 157-163 (1981)

(71) KANTER G.S.:

Renal haemodynamics during hyperthermia caused by exposure to high environmental temperature.
Am. J. Physiol. 201, 63-69 (1961)

(72) KESSINGER A.:

Hemorrhage and heat stroke.

Geriatrics 25, 115-118 (1970)

(73) KIDD J.G., ROUS P.:

A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus - induced papilloma and containing the virus in masked or altered form.

J. Exper. Med. 71, 813-838 (1940)

(74) KLEVECZ R.R.:

Quantitized generation time in mammalian cells as an expression of the cellular clock.

Proc. Natl. Acad. Sci. (US)

73, 4012-4016 (1976)

(75) KOZMA C.K., MACKLIN W., CUMMINS L.H., MAUER R.:

Anatomy, Physiology and Biochemistry of the Rabbit in "The Biology of the Laboratory Rabbit".

Academic Press, New York and London (1974)

- (76) KRAFT W., DÜRR M.:

Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik
bei Hund, Katze, Pferd.
Schaper, Hannover (1981)

- (77) KREMENTZ E.T., CARTER R.D., SUTHERLAND C.M., HUTTON J.:
Chemotherapy of sarcomas of the limbs by regional
perfusion.
Ann. Surg. 185, 555-564 (1977)

- (78) LAMPERT H.:

Krebs und Überwärmung.
Med. Welt 3, 2721-2726 (1965)

- (79) LANGE J., RODER J., THEISINGER W., MAURER P.C., ZÄNKER K.S.
KOLB E., BLÜMEL G., EISLER K., LANDAUER B.:
Whole - body hyperthermia and cytotoxics in
metastatic cancer.
Int. Symp. Intraarterieller Tumorthérapie,
Gießen (1982)

- (80) LANGE J., ZÄNKER K.S., SIEWERT J.S., EISLER K., LANDAUER B.
KOLB E., BLÜMEL G., REMY W.:
Extrakorporal - induzierte Ganzkörperhyperthermie
bei konventionell inkurablen Malignompatienten.
Dt. Med. Wschr. 108, 504-509 (1983)

- (81) LARKIN J.M., EDWARDS W.S., SMITH D.E., CLARK P.J.:
Systemic thermotherapy: Description of a method
and physiologic tolerance in clinical subjects.
Cancer 40, 3155-3159 (1977)

- (82) LELE P.P.:

Induction of deep local hyperthermia by ultra-
sound and electromagnetic fields.
Radiat. Environ. Biophys. 17, 205-217 (1980)

- (83) LE VEEN H.H., WAPNICK S., PICONNE V., FALK G., AHMED N.:
Tumor eradication by radiofrequency therapy:
Response in 21 patients.
J. Amer. Med. Assoc. 235, 2193-2200 (1976)
- (84) LE VEEN H.H., AHMED N.:
Radiofrequency thermotherapy - clinical experience.
2. Inter. Symp. Cancer Ther. Hyperth. and Rad.
Essen (1977)
- (85) MAC KENZIE A., MAC LEOD K., CASSELS - SMITH A.J., DICKSON J.A.:
Total body hyperthermia: Techniques and management.
Proc. of the first Int. Symp. on Cancer Therapy
by Hyperthermia and Radiation
Washington (1975)
- (86) MARMOR J.B., HAHN G.M.:
Ultrasound heating in previously irradiated sites.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4, 1029-1032 (1978)
- (87) MARMOR J.B., POUNDS D., POSTIC T.B., HAHN G.M.:
Treatment of superficial human neoplasms by local
hyperthermia induced by ultrasound.
Cancer 43, 188-196 (1979)
- (88) MARMOR J.B., POUNDS D., HAHN G.M.:
Clinical trial of ultrasound (US) induced local
hyperthermia (HT).
Nat. Cancer Institute Monograph 61, 333-337 (1982)
- (89) MONDOVI B., SANTORO A.S., STROM R., ROSSI-FANELLE A.:
Increased immunogenecity of Ehrlich ascites
cells after heat-treatment.
Cancer 30, 885-888 (1972)

- (90) MUCKLE D.S., DICKSON J.A., JOHNSTON J.D.A.:
The effect of temperature on metabolic activity
and growth rate of the VX₂ carcinoma in rabbits.
Brit. J. Surg. 57, 863-864 (1970)
- (91) MUCKLE D.S., DICKSON J.A.:
The selective inhibitory effect of hyperthermia
on the metabolism and growth of malignant cells.
Brit. J. Canc. 25, 771-777 (1971)
- (92) MUCKLE D.S., DICKSON J.A.:
Hyperthermia (42⁰C) as an adjuvant to radio-
therapy and chemotherapy in the treatment of
allogenic VX₂ carcinoma in the rabbit.
Brit. J. Canc. 27, 307-315 (1973)
- (93) MÜLLER CH.:
Therapeutische Erfahrungen an 100 mit Kombination
von Röntgenstrahlen und Hochfrequenz bzw. Diathermie
behandelten bösartigen Neubildungen.
Münch. Med. Wschr. 30, 1546-1558 (1912)
- (94) OLLENDIEK H.:
Hyperthermie zur Therapie inoperabler Malignome.
Med. Tribune 1,6 (1973)
- (95) PALZER R.J., HEIDELBERGER C.:
Influence of drugs and synchrony on the hyperthermic
cilling of hela-cells.
Cancer Res. 33, 422-427 (1973)
- (96) PARKS L.C., TURNER M.D., MINABERRY D., GROGAN J., DOUGLAS M
NEELY W.A., HARDY J.D.:
Anticancer hyperthermia:metabolic, physiologic
and immunologic responses of men.
Fed. Proc. 37, 930-937 (1978)

- (97) PARKS L., MINABERRY D., SMITH D.P., NEELY W.A.:
Treatment of far-advanced bronchogenic carcinoma
by extracorporeally induced systemic hyperthermia.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78, 883-892 (1979)
- (98) PARKS L.C.:
Cancer therapy by hyperthermia, drugs and
radiation.
Poster at the third international Symposium.
Fort Collins, Colorado (1980)
- (99) PERCY J.F.:
Heat in the treatment of carcinomas of the
uterus.
Surg. Gynecol. Obstet. 22, 77-81 (1916)
- (100) PETTIGREW R.T., GALT J.M., LUDGATE C.M., HORN D.B.,
SMITH A.N.:
Circulatory and biochemical effects of whole
body hyperthermia.
Br. J. Surg. 61, 727-730 (1974)
- (101) PETTIGREW R.T., GALT J.M., LUDGATE C.M., SMITH A.N.:
Clinical effects of whole - body hyperthermia
in advanced malignancy.
Br. Med. J. 4, 679-682 (1974)
- (102) PETTIGREW R.T., LUDGATE C.M., WEBBER R.G., SMITH A.N.:
Coagulation defects following whole body hyper-
thermia in the treatment of disseminated cancer.
A limiting factor in treatment.
Br. J. Radiol. 49, 807-814 (1976)
- (103) PETTIGREW R.T., LUDGATE C.M.:
Whole - body hyperthermia: A systemic treatment
for disseminated cancer.
Rec. Res. Cancer Res. 59, 153-170 (1977)

(104) PETTIGREW R.T.:

A clinical assessment of body hyperthermia
combined with chemotherapy or x-rays.

Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.
130, 190-203 (1978)

(105) PETTIGREW R.T.:

The physiological limitations of whole body
hyperthermia.

Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.
130, 189 (1978)

(106) PFOMM F.:

Experimentelle und klinische Untersuchungen
über die Wirkung ultrakurzer elektrischer
Wellen auf die Entzündung.

Langenbecks Arch. Chir. 166, 251-305 (1931)

(107) POMP F.:

Voraussetzungen für die Überwärmungstherapie
inkurabler gynäkologischer Karzinome.

Vortr. 71. Tagung Nordwestdt. Ges. Gynäk.
Lübeck (1969)

(108) PRIESCHING A.:

Hyperthermie in der Krebsbehandlung?

Hyperthermiekongress Bad Homburg (1975)

(109) REINHOLD H.S., BLACHIEWITZ B., BERG-BLOK A.:

Decrease in tumor microcirculation during
hyperthermia.

2. Int. Symp. Cancer Ther. Hyperth. and Rad.
Essen (1977)

- (110) REINHOLD H.S., VAN DER BERG-BLOCK A.:
Enhancement of thermal damage to the microcirculation of sandwich tumors by additional treatment.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 17, 81-85 (1981)
- (111) RHODENBURG G.R!:
Fluctuations in the growth of malignant tumors in man with special refernece to spontaneous recession.
J. Cancer Res. 3, 193-225 (1918)
- (112) ROBINSON J.E., WIZENBERG M.J., MC CREADY W.A.:
Radiation and hyperthermal response of normal tissue in situ.
Radiology 113, 195-198 (1974)
- (113) RYAN R. F., KREMENTZ E.T., CREECH O.JR., WINBLAD J.N.,
CHAMBLEE W., CHEEK H.:
Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using an extracorporal circuit.
Surg. For. 8, 158-161 (1958)
- (114) SAWYER D.C.:
The practice of small animal anethesia.
W.B. Saunders, Philadelphia (1982)
- (115) SHAH S.A., DICKSON J.A.:
Effect of hyperthermia on the immunocompetence of VX₂ tumorbearing rabbits.
Cancer Res. 38, 3423-3531 (1978)
- (116) SCHEUNERT A., TRAUTMANN A.:
Lehrbuch der Vetrinärphysiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg (1976)

- (117) SCHMIDT K.L.:
Hyperthermie und Fieber.
Hippokrates, Stuttgart (1975)
- (118) SCHMIDT M.:
Laboruntersuchungen für die Diagnose und
Verlaufskontrolle.
Boehringer Mannheim (1978)
- (119) SCHÜTZ C.:
Die isolierte gastrointestinale Perfusion am
Schwein; Hämatologische und serologische
Untersuchungen.
Vet. med. Diss. München 1985
- (120) SCHWARZ G.:
Über Desensibilisierung gegen Röntgen- und
Radiumstrahlen.
Münch. Med. Wschr. 24, 1217-1231 (1909)
- (121) STEHLIN J.S.JR.:
Hyperthermic perfusion with chemotherapy for
cancers of the extremities.
Surg. Gynec. Obstetr. 129, 305-308 (1969)
- (122) STEHLIN J.S., GIOVANELLA B.C., IPOLYI P.D., MUENZ L.R.,
ANDERSON R.F.:
Results of hyperthermic perfusion for melanoma
of the extremities.
Surg. Gynec. Obstetr. 140, 10, 339-343 (1975)
- (123) STEHLIN J.S.JR., GIOVANELLA B.C.:
Hyperthermic perfusion for melanoma and soft
tissue sarcomas.
Rec. Res. Canc. Res. 59, 171-185 (1977)

- (124) STEHLIN J.S.JR., GIOVANELLA B.C., DE IPOLYI P.D.,
ANDERSON R.F.:
Eleven Years' Experience with hyperthermic perfusion
for melanoma of the extremities.
World J. Surg. 3, 305-307 (1979)
- (125) STEWART F.A., DENEKAMP J.:
Combined X-rays and heating: Is there a therapeutic
gain?
Cancer Ther.: By Hyperthermia and Radiation,
249-250, Urban + Schwarzenberg Baltimore (1978)
- (126) STEWART H.L., SNELL K.C.:
Transplantable and transmissible tumors of
animals in: Atlas of tumor pathology.
Sect. XII, Fasc. 40, Washington DC, Armed Forces
Inst. of Pathol. (1959)
- (127) THRALL D.E., GILLETTE E.L., DEWEY W.C.:
Effect of heat and ionizing radiation on normal
and neoplastic tissue of the C 3 H mouse.
Radiat. Res. 63, 363-377 (1975)
- (128) TURANO C., FERRARO A., STROM R., CAVALIERE R., ROSSI-
FANELLI A.:
The biochemical mechanism of selective heat
sensitivity of cancer cells.
Eur. J. Cancer 6, 67-72 (1972)
- (129) VESCIA F.G.:
Liver disease from heat stroke.
Gastroenterology 43, 137-145 (1962)
- (130) VOELKEL E.F., TASHJIAN A. H., FRANKLIN R.JR.,
WASSERMANN E., LEVINE L.:
Hypercalcemia and tumor-prostaglandins:
The VX₂ carcinoma model in the rabbit.
Metabolism, 24, 973-986 (1975)

(131) VOLLMAR H.:

Über den Einfluß der Temperatur auf normales
Gewebe und Tumorgewebe.
Z. Krebsforsch. 51, 71-99 (1941)

(132) WAGNER - JAUREGG v. J.:

Über die Einwirkung der Malaria auf die
progressive Paralyse.
Psychiat. neurol. Wschr. 20, 132-139 (1918)

(133) WALCHER S.:

Extrakorporal induzierte Ganzkörperhyperthermie
am VX₂- Tumor tragenden Kaninchen;
computertomographische Aspekte.
Med. Diss. TU München (in Vorbereitung)

(134) WARREN S.L.:

Preliminary study of the effect of artificial
fever upon hopeless tumor cases.
Am. J. Roentgenol. 33, 75 (1935)

(135) WEBER M.B.:

The haemorrhagic diathesis of heatstroke.
A consumption coagulopathy succesfully treated
with heparin.
Lancet 1, 67-83 (1969)

(136) WEISSCHEDEL U., WIELAND C.:

Kombinierte Wärme- und Strahlentherapie maligner
Tumoren.
Onkologie 4, 6-9 (1981)

(137) WERNER R., CAAN A.:

Über den Wert der Kombination von Röntgenstrahlen
und Hochfrequenzbehandlung bei malignen Tumoren.
Münch. Med. Wschr. 18, 1900-1908 (1911)

(138) WESTMARK F.:

Über die Behandlung des ulcerierenden Cervix-
carcinoms mittels konstanter Wärme.

Zentralbl. Gynaekol. 1335 (1898)

(139) WHITE A., HALLIWELL M., FAIRMAN H.D.:

Ultrasonic treatment of laryngeal papillomata.

J. Laryngol. Otol. 88, 249-260 (1974)

(140) WOLFE H.J., BITMANN W.R., VOELKEL E.F., GRIFFITHS H.J.,
TASHJIAN A.H.:

Systemic effects of the VX-2 Carcinoma on the
Osseous Skeleton - A Quantitative Study of
Trabecular Bone.

Lab. Invest. 38, 208-213 (1978)

(141) YOUNG D.M., FIORAVANTI J.L., PRIEUR D.J., WARD J.M.:

Hypercalcemic VX₂ carcinoma in rabbits;
a clinicopathologic study.

Lab. Invest. 35, 30-46 (1976)

(142) YOUNG S.W., HOLLENBERG N.K., ABRAMS H.L.:

The influence of implantation site on tumor
growth and blood flow.

Europ. J. Canc. 15, 771-777 (1979)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Leiter des Instituts für experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, möchte ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut und die stets gewährte großzügige Unterstützung danken.

Herrn Prof. Dr. med. vet. W. Kraft danke ich für die Übernahme der Arbeit in die Tierärztliche Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität München und für die freundliche fachliche Beratung.

Herrn Dr. J. Lange danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt gilt mein besonderer Dank für seine jederzeit gewährte hilfsbereite Unterstützung und für die mit der Durchsicht der vorliegenden Dissertation verbundene Arbeit.

Herrn Prof. Dr. A. Oberdorfer, Direktor des Instituts für klinische Chemie und Pathochemie der Techn. Universität München danke ich für die Durchführung der Blutuntersuchungen.

Bei allen Mitarbeitern des Instituts für Exp. Chirurgie der Techn. Universität München möchte ich mich sehr herzlich für ihr freundschaftliches Entgegenkommen und ihre Hilfsbereitschaft bedanken.

Dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und Herrn Prof. Dr. Harald zur Hausen sei für die Überlassung des VX₂- Tumormaterials gedankt.

Lebenslauf

Name: Franz - Josef Droste

geboren am: 19. 7. 1952

in: Suttrop

Eltern: Josef und Maria Droste

Ehefrau: Birgit Droste, geb. Hoppe

Kinder: Christian, geb. am 7. 11. 1980
Manuela, geb. am 11. 3. 1984

Schulbildung: 1959 - 1966 Volksschule in Suttrop
1966 - 1972 Gymnasium in Rüthen
Abschluß: Abitur

Berufsausbildung: 1977 - 1982 Studium der Tiermedizin in München
2. 12. 1982 3. Staatsexamen
4. 3. 1983 Approbation als Tierarzt
1983 - 1984 Experimenteller Teil der Dissertation
1984 - 1986 Assistent in einer Tierklinik
Fertigstellung der vorliegenden Dissertation
1. 8. 1986 Niederlassung als praktischer
Tierarzt in Neuhäusel

